

Université Paris-VI

Histologie : les tissus

PCEM1

2007 - 2008

**Jean-Michel André, Martin Catala, Jean-Jacques Morère,
Estelle Escudier, Georges Katsanis, Jacques Poirier**

**Service d'Histologie - Embryologie, Site Pitié-Salpêtrière
(Professeur Martin CATALA)**

Mise à jour : 14 janvier 2008

Table des Matières

3 **Table des Matières**

13 **Avant-Propos**

15 **Chapitre 1 : Matériel et méthodes de l'histologie médicale. Le concept de tissu**

15 1.1 Matériel et méthodes de l'histologie médicale
15 1.1.1 Le choix du matériel et les modalités de prélèvement
16 1.1.1.1 L'observation peut porter sur des préparations où les cellules restent entières
16 1.1.1.2 Le plus souvent, le matériel est fixé, inclus, coupé et coloré
17 1.1.1.3 Avant le prélèvement, des protocoles expérimentaux plus ou moins sophistiqués sont parfois mis en œuvre
17 1.1.2 Les techniques de MO et de ME sont utilisées en routine pour visualiser les structures
17 1.1.2.1 Pour la MO : fixation au formol, inclusion en paraffine, colorations standard (hématéine-éosine ou trichrome)
18 1.1.2.2 Pour la ME : fixation à la glutaraldéhyde, post-fixation à l'acide osmique, inclusion en épon, contraste par l'acétate d'uranyle et le citrate de plomb
19 1.1.3 Les techniques spéciales de détection in situ
19 1.1.3.1 L'histochimie
19 1.1.3.2 L'histoenzymologie
19 1.1.3.3 L'immunohistochimie
20 1.1.3.4 La lectinohistochimie
20 1.1.3.5 L'hybridation in situ
20 1.1.3.6 Les procédés de marquage, de révélation et d'observation
22 1.1.4 La production des images est liée à la mise en œuvre de moyens optiques, le plus souvent en rapport avec un microscope
22 1.1.4.1 Les microscopes diffèrent par la nature de leur source lumineuse
23 1.1.4.2 La cytométrie en flux permet d'exploiter des images sans les regarder
23 1.1.5 L'interprétation des images vise à leur donner du sens
23 1.1.5.1 Les incidences de coupe
23 1.1.5.2 Les artéfacts
23 1.1.5.3 Les déformations des images
24 1.1.5.4 La mauvaise préservation des tissus
24 1.2 Le concept de tissu
24 1.2.1 Les niveaux d'organisation structurale
24 1.2.2 La définition d'un tissu
24 1.2.2.1 Association territoriale
25 1.2.2.2 Association fonctionnelle



25 1.2.2.3 Association biologique
25 1.2.3 Les 4 grandes familles de tissus
26 1.2.4 Les populations cellulaires libres et la lignée germinale
26 1.2.4.1 Les populations cellulaires libres se distribuent dans tout l'organisme
27 1.2.4.2 Les cellules de la lignée germinale siègent dans les gonades et assurent la conservation de l'espèce

29 **Chapitre 2 : Les relations intercellulaires**

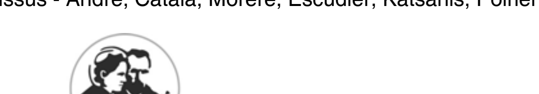
29 2.1 La matrice extra-cellulaire (MEC)
30 2.1.1 Les principaux polysaccharides de la MEC sont des glycosaminoglycanes et protéoglycanes
30 2.1.2 La superfamille des collagènes comprend des dizaines de types différents
30 2.1.2.1 Le collagène I est le plus communément distribué
31 2.1.2.2 Le collagène II est surtout présent dans le cartilage
31 2.1.2.3 Le collagène III est celui des fibres de réticuline
31 2.1.2.4 Le collagène IV entre dans la constitution des membranes basales
31 2.1.2.5 Le collagène X est propre aux chondrocytes hypertrophiques
31 2.1.3 L'élastine est la molécule principale des fibres élastiques
31 2.1.4 La fibronectine est un des maillons-clés de l'adhérence des cellules à la MEC
32 2.1.5 Les membranes basales (MB) entourent certains types cellulaires
32 2.1.5.1 La MB correspond à une région spéciale de MEC formant une couche complexe autour de tout ou partie de la membrane plasmique de certaines cellules
33 2.1.5.2 Les MB ont de multiples fonctions
33 2.1.6 La matrice péri-cellulaire se situe entre la membrane plasmique des cellules et la MEC
33 2.1.7 La MEC joue un rôle physiologique important
34 2.2 Les molécules d'adhérence
34 2.2.1 Les intégrines sont les responsables essentiels des interactions cellule-MEC
34 2.2.2 Les cadhérines, calcium-dépendantes, sont responsables d'interactions cellule-cellule
35 2.2.2.1 Les cadhérines classiques
35 2.2.2.2 Les cadhérines desmosomales
35 2.2.3 Les sélectines interviennent dans le compartiment vasculaire
35 2.2.4 Les immunoglobulines interviennent dans les interactions cellule-cellule
35 2.3 Les systèmes de jonction
36 2.3.1 Les jonctions cellule-cellule sont de quatre types différents : zonula occludens, zonula adhaerens, desmosomes et jonctions communicantes
36 2.3.1.1 Les zonula occludens (ZO) concernent les cellules épithéliales
37 2.3.1.2 Les zonula adhaerens (ZA) sont des jonctions d'ancrage qui constituent des ceintures d'adhérence
37 2.3.1.3 Les desmosomes sont des jonctions d'ancrage reliées aux filaments intermédiaires du cytosquelette intra-cytoplasmique
37 2.3.1.4 Les jonctions communicantes permettent une communication directe entre les cytoplasmes des cellules adjacentes



38 2.3.2 Les jonctions cellule-MEC comprennent les contacts focaux et les hémidesmosomes
38 2.3.2.1 Les contacts focaux sont des jonctions adhérentes ponctuelles entre la membrane plasmique de la cellule et la MEC sous-jacente
38 2.3.2.2 Les hémidesmosomes unissent les molécules de la MEC et les filaments intermédiaires du cytosquelette
38 2.4 Les molécules de signalisation et leurs récepteurs
38 2.4.1 Les molécules de signalisation sont de nature biochimique variée
39 2.4.1.1 Les anticorps
39 2.4.1.2 Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs
39 2.4.1.3 Les hormones et neurohormones
39 2.4.1.4 Le réseau des cytokines
40 2.4.1.5 Les eicosanoïdes
40 2.4.2 Les modalités de diffusion des différentes molécules de signalisation sont également très diverses
40 2.4.2.1 Neurocrinie
40 2.4.2.2 Autocrinie/Paracrinie
41 2.4.2.3 Endocrinie
41 2.4.3 En réalité, le monde des molécules de signalisation est beaucoup plus complexe

43 **Chapitre 3 : Les épithéliums**

43 3.1 La cellule épithéliale
43 3.1.1 Les cellules épithéliales sont hautement polarisées
43 3.1.1.1 La membrane plasmique comprend 2 domaines distincts : apical et basolatéral
44 3.1.1.2 Les 2 domaines sont séparés par un anneau de jonctions serrées
44 3.1.2 Les filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules épithéliales appartiennent à la famille des kératines
44 3.1.3 Le pôle apical des cellules épithéliales présente des différenciations
45 3.1.4 La région latéro-basale des cellules épithéliales est le siège de systèmes de jonction
45 3.2 Les épithéliums de revêtement
45 3.2.1 Les épithéliums de revêtement revêtent l'extérieur du corps et les cavités de l'organisme
46 3.2.2 Les épithéliums de revêtement présentent des différenciations apicales
46 3.2.2.1 Le plateau strié et la bordure en brosse sont caractéristiques des entérocytes et des cellules du tube contourné proximal du rein
46 3.2.2.2 Les stéréocils correspondent à des microvillosités longues et flexueuses
46 3.2.2.3 Les cils vibratiles permettent à certains épithéliums de mettre en mouvement les éléments du contenu de la cavité qu'ils bordent
47 3.2.2.4 Les sécrétions polarisées des cellules des épithéliums de revêtement sont le plus souvent exocrines
47 3.2.2.5 La membrane plasmique du pôle apical des cellules de l'urothélium est asymétrique



47 3.2.3 Les épithéliums de revêtement ne contiennent aucun capillaire sanguin ou lymphatique
47 3.2.4 La classification des épithéliums de revêtement fait appel à trois critères : la forme des cellules, le nombre des couches cellulaires et le type de différenciation des cellules qui le composent
48 3.2.4.1 Selon la forme des cellules superficielles
48 3.2.4.2 Selon le nombre de couches de cellules
48 3.2.4.3 Selon les spécialisations fonctionnelles et les différenciations qui les sous-tendent
48 3.2.4.4 Certains épithéliums particuliers échappent à cette classification
48 3.2.4.5 Quelques exemples d'épithéliums de revêtement
49 3.3 Les épithéliums glandulaires
49 3.3.1 La sécrétion est un phénomène cellulaire très général
49 3.3.1.1 La voie de sécrétion constitutive est commune à toutes les cellules de l'organisme
49 3.3.1.2 La voie de sécrétion régulée est propre aux cellules sécrétrices
50 3.3.1.3 Les mécanismes moléculaires de l'exocytose sont ubiquitaires
50 3.3.2 Les glandes sont des groupements organisés de cellules glandulaires
50 3.3.2.1 Pendant l'histogénèse, les épithéliums glandulaires se forment à partir des épithéliums de revêtement
50 3.3.2.2 Dans les glandes, les cellules glandulaires sont étroitement associées à du tissu conjonctif richement vascularisé
50 3.3.2.3 Les 3 grandes variétés de glandes
51 3.3.3 Les glandes exocrines déversent leur produit de sécrétion dans le milieu extérieur
51 3.3.3.1 Sauf exceptions, les glandes exocrines comportent une portion sécrétrice et un canal excréteur
51 3.3.3.2 Les cellules exocrines sécrètent des protéines enzymatiques, des mucus ou des produits complexes
53 3.3.4 Les glandes endocrines déversent dans le sang des hormones qui agissent à distance sur les récepteurs spécifiques des organes-cibles
53 3.3.4.1 Les cellules qui sécrètent des hormones hydrosolubles
54 3.3.4.2 Les cellules qui sécrètent des hormones hydrophobes
54 3.3.4.3 Les neurones neurosécrétoires sécrètent des neurohormones
55 3.3.4.4 Les cellules neuroendocrines forment un système endocrinien diffus sécrétant de nombreux neuropeptides et des amines biogènes

57 **Chapitre 4 : Les tissus conjonctifs. Les tissus adipeux**

57 4.1 Les tissus conjonctifs sont constitués de cellules séparées par de la MEC
57 4.2 Le tissu conjonctif lâche
57 4.2.1 Les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif
58 4.2.2 Le tissu conjonctif lâche est très répandu dans l'organisme
58 4.2.3 Le rôle que joue le tissu conjonctif lâche dans l'organisme est important et complexe
58 4.3 Le tissu réticulaire



59 4.4 Les tissus conjonctifs denses
59 4.4.1 Les tissus conjonctifs fibreux denses
59 4.4.2 Les tissus élastiques
59 4.5 Les tissus adipeux
59 4.5.1 La graisse blanche est la plus importante réserve énergétique de l'organisme
59 4.5.1.1 Les adipocytes blancs renferment une volumineuse vacuole de triglycérides
60 4.5.1.2 Le tissu adipeux blanc représente 15 à 20 % du poids de l'adulte
60 4.5.1.3 L'adipocyte blanc assure la synthèse, le stockage et la libération des lipides
61 4.5.1.4 L'adipocyte blanc est également une cellule sécrétrice endocrine et auto-paracrine
62 4.5.2 La graisse brune est une source de chaleur
62 4.5.2.1 Surtout abondante chez les mammifères hibernants, la graisse brune est néanmoins présente dans l'espèce humaine
62 4.5.2.2 Les mitochondries des adipocytes bruns contiennent une protéine découplante, la thermogénine, qui permet de dissiper l'énergie des oxydations sous forme de chaleur

63 **Chapitre 5 : Les tissus squelettiques**

63 5.1 Le tissu cartilagineux
63 5.1.1 Le tissu cartilagineux, communément appelé « cartilage », se caractérise par 5 points essentiels
63 5.1.1.1 C'est un tissu conjonctif spécialisé de consistance dure
63 5.1.1.2 Il est formé de chondrocytes et de MEC
64 5.1.1.3 Le cartilage est dépourvu de vascularisation et d'innervation
65 5.1.1.4 Le « cartilage » revêt une grande diversité
65 5.1.1.5 Certains cartilages sont plus concernés que d'autres par la pathologie
66 5.1.2 Le cartilage articulaire
66 5.1.3 Le cartilage de conjugaison (ou de croissance)
66 5.1.3.1 Le cartilage de croissance est organisé en colonnes
67 5.1.3.2 La transition entre le tissu cartilagineux et osseux est abrupte au niveau du front de minéralisation
67 5.1.3.3 GH et les stéroïdes sexuels agissent sur la croissance des os
67 5.1.3.4 Le contrôle moléculaire de l'ossification endochondrale commence à être connu
68 5.2 Le tissu osseux
68 5.2.1 Le tissu osseux contient 4 types de cellules
68 5.2.1.1 Les ostéoblastes
69 5.2.1.2 Les ostéocytes
69 5.2.1.3 Les cellules bordantes
69 5.2.1.4 Les ostéoclastes
69 5.2.2 La MEC du tissu osseux est calcifiée
69 5.2.2.1 La matrice organique
70 5.2.2.2 La phase minérale
70 5.2.3 Compact ou spongieux, le tissu osseux de l'adulte est de type lamellaire



70 5.2.3.1 Os longs, os courts, os plats
70 5.2.3.2 La plupart des os sont constitués d'une zone externe de tissu osseux compact et d'une zone interne de tissu osseux spongieux
71 5.2.4 Le remodelage osseux est le fait d'une coopération précise entre les ostéoclastes et les ostéoblastes
71 5.2.4.1 Phase d'activation
72 5.2.4.2 Phase de résorption du tissu osseux
73 5.2.4.3 Phase d'inversion
73 5.2.4.4 Phase de formation de tissu osseux
73 5.2.5 Capital osseux et perte osseuse
74 5.2.6 L'os peut se réparer spontanément après une fracture

75 **Chapitre 6 : Les populations cellulaires « libres »**

75 6.1 Les éléments figurés du sang
75 6.1.1 La numération-formule sanguine est un examen de routine
76 6.1.2 Les globules rouges effectuent le transport de l'oxygène fixé par l'hémoglobine
77 6.1.3 Les plaquettes maintiennent l'intégrité du système circulatoire et assurent l'hémostase quand les vaisseaux sanguins sont endommagés
77 6.2 Les cellules immunitaires dans les tissus
77 6.2.1 Les monocytes et les macrophages constituent le système des phagocytes mononucléés
77 6.2.1.1 Une fois formés dans la moelle osseuse, les monocytes passent dans le sang
77 6.2.1.2 Après être sortis du sang, les monocytes migrent dans les tissus et s'y différencient en macrophages
78 6.2.1.3 Les macrophages font partie des cellules présentatrices d'antigènes
78 6.2.2 Les granulocytes interviennent dans les réactions de défense non spécifiques de l'organisme
78 6.2.2.1 Les granulocytes neutrophiles
78 6.2.2.2 Les granulocytes éosinophiles
79 6.2.2.3 Les granulocytes basophiles
79 6.2.3 Les mastocytes participent avec les granulocytes basophiles aux réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions allergiques)
80 6.2.4 Les lymphocytes sont les cellules effectrices du système immunitaire
80 6.2.4.1 L'aspect morphologique des lymphocytes est monomorphe
80 6.2.4.2 Les lymphocytes acquièrent leur compétence fonctionnelle au cours de leur passage dans un organe lymphoïde central
80 6.2.4.3 La maturation fonctionnelle des lymphocytes se traduit par l'apparition d'antigènes membranaires spécifiques
80 6.2.4.4 Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale
81 6.2.4.5 Les lymphocytes T sont impliqués dans l'immunité cellulaire
82 6.2.4.6 Les lymphocytes NK ne sont ni T ni B
83 6.3 Le tissu lymphoïde
83 6.3.1 Répartition du tissu lymphoïde
83 6.3.2 Les follicules lymphoïdes



85 **Chapitre 7 : Le système nerveux. Les neurones**

85 7.1 Le système nerveux
85 7.2 Les neurones
86 7.2.1 La fonction des neurones est indissociable de leur forme
86 7.2.1.1 Le neurone comprend un corps cellulaire, des dendrites et un axone
86 7.2.1.2 Mais les différences d'un neurone à l'autre sont nombreuses
87 7.2.2 La structure des neurones est caractéristique
87 7.2.2.1 Le noyau, volumineux et sphérique, contient un gros nucléole
87 7.2.2.2 Le cytoplasme est riche en organites, mais leur répartition n'est pas homogène
88 7.2.3 La membrane plasmique neuronale est le siège des synapses
88 7.2.3.1 L'élément pré-synaptique renferme les vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs
90 7.2.3.2 La fente synaptique est le très mince espace qui sépare la membrane pré-synaptique de la membrane post-synaptique
90 7.2.3.3 L'élément post-synaptique présente de nombreux récepteurs membranaires

93 **Chapitre 8 : Le système nerveux central. Le système nerveux périphérique**

93 8.1 Le système nerveux central
93 8.1.1 Eléments constitutifs
93 8.1.1.1 Les cellules gliales
94 8.1.1.2 Les capillaires sanguins
95 8.1.1.3 La MEC du SNC
95 8.1.2 L'organisation tissulaire
95 8.1.2.1 La SG contient tous les corps cellulaires neuronaux et toutes les synapses du SNC
96 8.1.2.2 La SB, dépourvue de synapses, est essentiellement faite de faisceaux d'axones myélinisés
97 8.1.2.3 L'épendyme
98 8.1.2.4 Le revêtement astrocytaire marginal
98 8.1.3 La répartition de la SG et de la SB au sein du SNC répond à des critères précis
98 8.1.3.1 L'exemple d'une coupe de moelle épinière
99 8.1.3.2 Deux exceptions : le cortex cérébral et le cortex cérébelleux
100 8.2 Le système nerveux périphérique
100 8.2.1 Les nerfs périphériques
100 8.2.1.1 Qu'elles soient myélinisées ou amyéliniques, les fibres nerveuses périphériques associent toujours un ou des axones à une succession de cellules de Schwann
100 8.2.1.2 Une fibre nerveuse périphérique amyélinique est constituée par un faisceau d'axones associés à une même séquence de cellules de Schwann



100 8.2.1.3 Une fibre nerveuse périphérique myélinisée est constituée par un seul axone myélinisé, associé à une même séquence de cellules de Schwann
102 8.2.1.4 Dans les troncs nerveux, les fibres nerveuses se groupent en fascicules
102 8.2.2 Les ganglions nerveux
102 8.2.2.1 Les axones des fibres nerveuses périphériques sont issus d'un corps cellulaire neuronal
102 8.2.2.2 Les ganglions sensitifs spinaux et crâniens
103 8.2.2.3 Les ganglions sympathiques et parasympathiques
103 8.2.3 Les terminaisons nerveuses
103 8.2.3.1 Les terminaisons nerveuses afférentes
103 8.2.3.2 Les terminaisons nerveuses efférentes

105 **Chapitre 9 : Les tissus musculaires**

105 9.1 Caractéristiques générales
106 9.2 Les tissus musculaires striés
106 9.2.1 Le sarcomère représente l'unité élémentaire d'organisation des protéines contractiles des myocytes striés
106 9.2.1.1 Les myofibrilles
106 9.2.1.2 Les filaments épais sont essentiellement formés de l'assemblage régulier de molécules de myosine
107 9.2.1.3 Les filaments fins sont essentiellement composés de polymères d'actine
107 9.2.1.4 Les disques Z sont formés par l'organisation quadratique de filaments d'alpha-actinine
107 9.2.2 Les autres constituants cytoplasmiques sont situés entre les myofibrilles
107 9.2.2.1 De nombreuses mitochondries
107 9.2.2.2 Des filaments intermédiaires de desmine et des microtubules
107 9.2.2.3 Le réticulum sarcoplasmique longitudinal
108 9.2.2.4 De nombreux grains de glycogène
108 9.2.3 Le sarcolemme et la région sous-sarcolemmique présentent des différenciations fondamentales
108 9.2.3.1 Les transporteurs de glucose
108 9.2.3.2 Le système T
108 9.2.3.3 Les costamères
109 9.2.4 Les phénomènes moléculaires de la contraction musculaire et du couplage excitation-contraction sont maintenant bien connus
109 9.2.4.1 La contraction de la myofibrille
109 9.2.4.2 Le déroulement des événements
109 9.3 Le tissu musculaire strié squelettique
110 9.3.1 Les jonctions neuro-musculaires
110 9.3.1.1 La jonction neuro-musculaire est la synapse entre les terminaisons axonales du motoneurone alpha et le rhabdomyocyte
110 9.3.1.2 Au niveau des terminaisons axonales, plusieurs types de canaux ioniques sont présents
111 9.3.2 Les jonctions myo-tendineuses
111 9.3.3 Les fibres de type I et de type II



111 9.3.4 Les fuseaux neuro-musculaires
112 9.3.5 L'organisation du tissu conjonctif du muscle squelettique
112 9.3.6 Les cellules satellites
112 9.4 Le tissu musculaire strié cardiaque
112 9.4.1 Le tissu musculaire strié cardiaque (ou tissu myocardique) se caractérise par son aptitude à se contracter rythmiquement et harmonieusement de façon spontanée
113 9.4.2 Les cellules myocardiques diffèrent des cellules musculaires striées squelettiques par plusieurs points fondamentaux
113 9.4.2.1 L'aspect général est très différent
113 9.4.2.2 La diversité des récepteurs membranaires
113 9.4.2.3 L'absence de jonction neuro-musculaire et donc de plaque motrice
113 9.4.2.4 L'existence de dispositifs de jonction cellule-cellule
114 9.4.3 Il existe trois variétés principales de cardiomyocytes
114 9.4.3.1 Les cardiomyocytes contractiles
114 9.4.3.2 Les cellules myoendocrines
114 9.4.3.3 Les cellules cardionectrices
115 9.5 Le tissu musculaire lisse
115 9.5.1 Les protéines contractiles ne sont pas organisées aussi rigoureusement que dans le muscle strié
116 9.5.2 La présence de jonctions communicantes permet la diffusion de l'excitation entre les CML
116 9.5.3 Entre les jonctions communicantes, le sarcolemme des CML est divisé en 2 domaines distincts
116 9.5.3.1 Un domaine correspond à des plaques d'adhérence
116 9.5.3.2 L'autre domaine est appelé cavéolaire
117 9.5.4 Les CML sécrètent les molécules de leur MB et de la MEC environnante
117 9.5.5 Les CML sont isolées ou groupées en tuniques ou en muscles individualisés
117 9.5.5.1 CML isolées
117 9.5.5.2 Tuniques
117 9.5.5.3 Petits muscles individualisés
118 9.5.6 Il existe en effet de multiples variétés différentes de cellules musculaires lisses
118 9.5.6.1 Les CML viscérales
118 9.5.6.2 Les CML vasculaires
118 9.5.6.3 Les cellules myoépithéliales
118 9.5.6.4 Les cellules myoépithélioïdes
118 9.5.6.5 Les myofibroblastes
119 9.5.7 Les CML sont innervées par le système nerveux végétatif, et sont l'objet de régulations auto/paracrines




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Avant-Propos

Les auteurs

Jean-Michel André, Martin Catala, Jean-Jacques Morère, Estelle Escudier, Georges Katsanis et Jacques Poirier

Images et animations[1] : mode d'emploi

Les images de ce document sont des animations ou des vignettes.

- Les **vignettes** peuvent être agrandies en cliquant dessus. Il s'agit d'images fixes.
- Les autres images comportent une ou plusieurs **animations** flash qui sont déclenchées en cliquant sur les légendes de police bleues.

  Le survol du titre en noir permet le retour à l'image d'origine et l'affichage de données d'ordre général.

  Lorsqu'une loupe apparaît, il est possible de cliquer dessus pour déclencher un zoom animé.
- **Abréviations utilisées dans les légendes** :

MO	Microscopie optique
ME	Microscopie électronique
TM	Trichrome de Masson
Fg	Fort grossissement
fg	Faible grossissement

Le concours PCEM1

Ce document (et les QCM qui s'y rapportent) n'est pas le polycopié officiel du programme d'histologie de la Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.

1. Auteurs : Jean-Michel André et Jacques Poirier




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 1

Matériel et méthodes de l’histologie médicale. Le concept de tissu

1.1 Matériel et méthodes de l’histologie médicale

Toute activité histologique a en commun l’action de voir (observer) et d’interpréter ce qui est vu. Dans toute démarche d’ordre histologique, 4 étapes se succèdent : 1) le choix du matériel à étudier, 2) la technique permettant de visualiser les structures ou les phénomènes que l’on veut étudier, 3) la production d’images de ces structures ou de ces phénomènes, par des moyens optiques, 4) l’interprétation de ces images.
L’histologie moléculaire a pour but de visualiser in situ - dans les tissus, les cellules, leurs organites ou la matrice extra-cellulaire (MEC) - des molécules (en particulier les gènes, leurs ARN-messagers et les protéines pour lesquelles ils codent), en déterminant leur situation et leur configuration. L’histologie moléculaire permet donc de décrire la morphologie cellulaire et tissulaire en termes d’architecture et d’interactions moléculaires.

1.1.1 Le choix du matériel et les modalités de prélèvement

Les méthodes utilisées en histologie varient selon le matériel (échantillons ou specimens) à étudier et les objectifs de l’examen (diagnostic histopathologique chez l’homme ou chez l’animal, ou protocole de recherche).



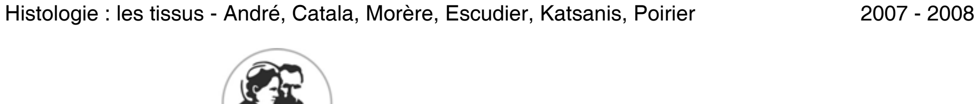
1.1.1.1 L'observation peut porter sur des préparations où les cellules restent entières

- **Des cellules vivantes** peuvent être observées entre lame et lamelle afin d'évaluer certaines de leurs fonctions (par exemple, mobilité des spermatozoïdes, mesure de la fréquence du battement des cellules ciliées, chimiotactisme des granulocytes neutrophiles). L'examen microscopique est parfois effectué après adjonction de colorants vitaux qui permettent d'évaluer la viabilité cellulaire (bleu trypan, nigrosine qui pénètrent dans les cellules mortes), ou de mettre en évidence des structures (rouge neutre visualisant les vacuoles de pinocytose).
- **Les cultures cellulaires permettent de maintenir des cellules en survie et de les étudier in vitro**. Elles peuvent être réalisées à partir de fragments d'organe ou de cellules dissociées par action enzymatique, cultivées en suspension ou sur un support auquel elles adhèrent. Ces techniques sont largement utilisées en recherche mais aussi en diagnostic : ainsi, par exemple, les caryotypes sont habituellement réalisés sur des cultures de lymphocytes sanguins ou de cellules du liquide amniotique.
- **Des cellules entières fixées** peuvent être examinées sur des frottis (étalement de cellules sur une lame de verre) pour l'étude des cellules sanguines et de celles de différents liquides de l'organisme (comme, par exemple, le liquide cérébrospinal, du liquide articulaire, du liquide d'épanchement pleural, du liquide d'ascite) ou sur des empreintes (cellules provenant d'un fragment d'organe - un ganglion lymphatique par exemple - apposées sur une lame). Ces techniques peuvent être utilisées pour rechercher des cellules tumorales, comme c'est le cas pour les frottis cervico-vaginaux de dépistage des cancers du col de l'utérus.

1.1.1.2 Le plus souvent, le matériel est fixé, inclus, coupé et coloré

Les cellules, associées dans des tissus, sont coupées afin de pouvoir les observer au microscope. Il s'agit d'observer au microscope optique (MO) ou électronique (ME) des cellules, tissus, organes ou fragments d'organe, voire des organismes entiers (embryons de souris par exemple) qu'une préparation technique plus ou moins compliquée aura rendues suffisamment minces et transparents pour être observés et suffisamment contrastés pour y reconnaître les divers éléments constitutifs. On peut distinguer l'étude des cellules isolées (« cytologie ») et celles des coupes de tissus ou d'organes (« histologie »).
Les examens histologiques sont en règle réalisés après traitement du matériel par des agents physiques ou chimiques (fixateurs) qui tuent les cellules mais visent à préserver au maximum leurs caractéristiques morphologiques et biochimiques.

- **Le matériel est prélevé de différentes façons.** Le matériel histologique peut être obtenu par **biopsie** (directe comme pour la peau, le muscle ou avec endoscopie pour les organes des appareils respiratoire, digestif, urinaire), par **ponction** à l'aiguille (comme pour les liquides pleural, péritonéal, articulaire, pour les ganglions, les seins, la moelle osseuse). Le matériel histologique peut aussi provenir d'une **pièce opératoire**, d'une **autopsie** ou de la **dissection** d'organe en expérimentation animale.
- **La microdissection permet d'intervenir sur un seul type cellulaire.** L'utilisation de systèmes de microdissection utilisant un faisceau laser permet de recueillir des cellules dont les protéines, les ARN et l'ADN sont intacts et susceptibles d'être analysés à l'échelle d'une po-



pulation cellulaire pure (par exemple constitution de banque d'ADN complémentaires, étude de l'expression des gènes).

1.1.1.3 Avant le prélèvement, des protocoles expérimentaux plus ou moins sophistiqués sont parfois mis en œuvre

On peut utiliser des procédés classiques comme les excisions, les greffes, les traçages cellulaires. On peut également faire appel à des manipulations génétiques.
Les organismes les plus utilisés pour des **manipulations génétiques** sont les plantes, le ver nématode *Caenorhabditis Elegans*, la mouche *Drosophile* et la souris. Les deux méthodes les plus employées pour analyser la fonction d'un gène in vivo sont : 1) la surexpression de ce gène (souris transgéniques créées par injection directe du gène d'intérêt dans un œuf fécondé), 2) l'invalidation de ce gène (souris « knockout »).

1.1.2 Les techniques de MO et de ME sont utilisées en routine pour visualiser les structures

Pour rendre visible ce que l'on veut observer, il est nécessaire de mettre en œuvre des techniques diverses (préparation des échantillons) que l'on applique au matériel. Pour l'observation en MO ou en ME, les coupes examinées sont le fruit de procédures techniques qui requièrent plusieurs étapes successives : fixation, inclusion, coupe, coloration, montage.

1.1.2.1 Pour la MO : fixation au formol, inclusion en paraffine, colorations standard (hématéine-éosine ou trichrome)

- **La fixation** a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur. Les liquides fixateurs les plus utilisés sont le formol ou le liquide de Bouin (mélange de formol et d'acide picrique). La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements (de quelques heures pour un petit fragment biopsique à plusieurs semaines pour un cerveau humain entier).
- **L'inclusion** a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. Comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation (par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant puis dans des bains de toluène) avant d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue par chauffage et devenue liquide, qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse. Dans certains cas, on utilise d'autres milieux d'inclusion (celloïdine, résines plastiques, etc.).
- **Les coupes** du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 5 µm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre.



- **Les colorations** réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant puis dans l'eau distillée.
  Les colorations de routine utilisent un (hématéine) ou deux colorants différents : l'Hématéine-Eosine (H.E.) associe l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose.
  les colorations trichromiques usuelles sont l'Hématéine-Eosine-Safran (H.E.S.) par ajout de safran colorant en jaune les fibres de collagène, et le trichrome de Masson (TM) qui associe un colorant nucléaire (hématoxyline), un colorant cytoplasmique et un colorant bleu ou vert colorant les fibres de collagène.
  De nombreuses colorations spéciales (dites signalétiques) permettent de visualiser différentes structures ou composants des tissus (par exemple, les fibres de réticuline par des colorations argentiques ou les fibres élastiques par l'orcéine).
- **Le montage.** Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis bains de toluène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. On dispose alors d'une « préparation microscopique » (simplement appelée « lame » dans le langage courant) prête à être observée au MO.

1.1.2.2 Pour la ME : fixation à la glutaraldéhyde, post-fixation à l'acide osmique, inclusion en épon, contraste par l'acétate d'uranyle et le citrate de plomb

La technique dite « standard » de ME est analogue dans ses principes à celle de MO, mais les modalités précises diffèrent.

- **La fixation** se fait habituellement dans de la glutaraldéhyde tamponnée et est suivie d'une post-fixation à l'acide osmique.
- **L'inclusion** se fait dans une résine synthétique type Epon ou Araldite, après que les fragments ont été déshydratés dans les alcools et dans l'oxyde de propylène.
- **Les coupes ultrafines** des blocs sont réalisées grâce à un ultramicrotome qui permet d'obtenir des coupes ultrafines d'environ 80 nm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des grilles de cuivre. Avec le même ultramicrotome, on peut faire des coupes semi-fines, observables en MO et permettant de guider le choix des zones à étudier en ME.
- **Le contraste** des coupes s'effectue habituellement avec de l'acétate d'uranyle (contrastant les nucléoprotéines : noyau, nucléole, ribosomes) et des sels de plomb comme le citrate de plomb (contrastant les membranes).



1.1.3 Les techniques spéciales de détection *in situ*

1.1.3.1 L'histochimie

Les techniques histochimiques sont basées sur des réactions biochimiques qui permettent de mettre en évidence *in situ*, dans les cellules ou dans les tissus, différents constituants (lipides, glucides, protéines, acides nucléiques, métaux, etc).
Par exemple, l'identification du glycogène, des protéoglycanes et des mucines dans la réaction de Schiff (PAS) correspond à l'oxydation de certains polysaccharides par l'acide périodique, révélée par une coloration rouge.

1.1.3.2 L'histoenzymologie

La présence d'enzymes (phosphatases, par exemple) peut être décelée par leur action sur un substrat fourni au cours de la technique histoenzymologique, permettant d'obtenir un produit secondairement révélé par coloration.

1.1.3.3 L'immunohistochimie

L'immunohistochimie (ou immunocytochimie) consiste à détecter dans les tissus ou les cellules, le site de la liaison d'un anticorps spécifique avec la protéine contre laquelle il est dirigé.

Les anticorps spécifiques sont polyclonaux ou monoclonaux

Les anticorps spécifiques peuvent être fabriqués en injectant à plusieurs reprises un échantillon de l'antigène (protéine à détecter) à un animal (le plus souvent, lapin ou chèvre), et en recueillant ensuite le sérum riche en anticorps (antisérum). Cet antisérum contient différents anticorps dits polyclonaux, produits par différents plasmocytes, reconnaissant divers antigènes de la protéine d'intérêt.
Un anticorps monoclonal correspond à une population d'anticorps identiques dirigés contre le même site antigénique d'une protéine. Ces anticorps sont produits en grande quantité en culture par un clone de lymphocytes B selon la technique des hybridomes. Après avoir immunisé une souris contre un antigène donné, on prélève dans sa rate des lymphocytes B. Ceux-ci sont fusionnés avec des plasmocytes tumoraux immortalisés. Après sélection, les hybridomes ainsi obtenus sont une source permanente et stable d'un seul type d'anticorps monoclonal. La spécificité des anticorps monoclonaux est supérieure à celle des sérums polyclonaux, mais leur sensibilité peut être inférieure.

Les modes de révélation de la liaison antigène-anticorps sont nombreux

Il existe de nombreuses variantes techniques correspondant aux différents modes de révélation de la liaison antigène-anticorps ou à des procédés permettant d'améliorer la qualité des résultats. Parmi ces derniers, l'utilisation d'un **anticorps secondaire** réagissant avec l'anticorps primaire et/ou le démasquage de sites antigéniques grâce à une digestion par une enzyme protéolytique et/ou le chauffage des lames au four à micro-ondes.



1.1.3.4 La lectinohistochimie

La lectinohistochimie (ou lectinocytochimie) repose sur l'utilisation de lectines, protéines d'origine animale, végétale ou bactérienne, capables de reconnaître et de se lier à des copules hydrocarbonées des composants cellulaires, notamment des sucres du cell-coat revêtant les membranes plasmiques. Les lectines sont spécifiques d'un sucre donné.

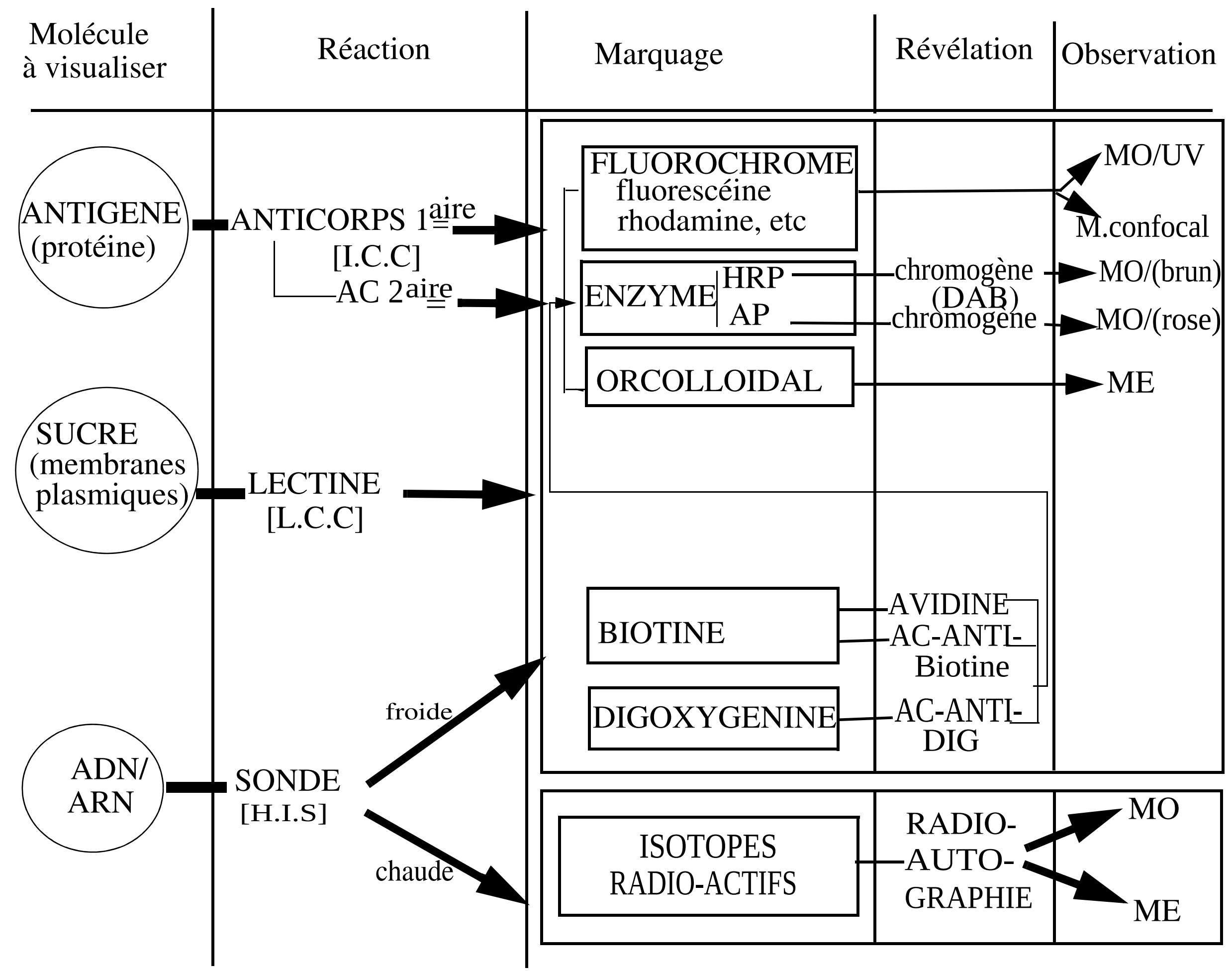
1.1.3.5 L'hybridation in situ

L'hybridation *in situ* (HIS) détecte et localise des séquences d'ADN ou d'ARN.
Elle utilise des sondes d'acides nucléiques qui mettent en évidence et localisent, dans des cellules ou des tissus, des séquences d'acides nucléiques complémentaires de la sonde par leurs bases. L'HIS est un outil incomparable pour étudier l'expression des gènes. Elle est proche, dans son principe, des Southern et des Northern blots et repose, comme eux, sur l'hybridation d'une sonde d'acide nucléique (ADN ou ARN) marquée dont la séquence est complémentaire des acides nucléiques que l'on cherche à identifier et à localiser. Alors que les Southern et Northern blot se font sur des broyats de tissus, l'HIS s'effectue sur coupe histologique, apportant ainsi des informations précises sur la localisation des acides nucléiques étudiés. Les sondes utilisées sont le plus souvent de l'ADN, un ARN-messager ou des oligonucléotides synthétiques. Le marquage des sondes peut être réalisé par des **isotopes radio-actifs** (« sondes chaudes » : tritium H3, phosphore P32 ou P33, soufre S35). La révélation se fait par autoradiographie. Le comptage des grains d'argent sur les autoradiographies permet une étude semi-quantitative. Le marquage des sondes peut également se faire par des produits non radio-actifs (sondes dites « froides ») [voir plus loin]

1.1.3.6 Les procédés de marquage, de révélation et d'observation

Qu'il s'agisse de **l'anticorps utilisé en immunohistochimie**, de **la lectine utilisée en lectinohistochimie** ou de **la sonde utilisée en hybridation in situ**, les procédés de marquage et de révélation sont analogues.





Il s'agit de coupler (conjuguer) l'anticorps, la lectine ou la sonde avec :

— soit un **fluorochrome** (c'est à dire un produit fluorescent, comme la fluorescéine ou la rhodamine) que l'on visualisera par l'observation au MO à lumière ultra-violette ou au microscope confocal. La technique de FISH (ou *Fluorescent In Situ Hybridization*) consiste à utiliser des sondes complémentaires des différents chromosomes et à les visualiser à l'aide d'anticorps fluorescents.

— soit une **enzyme** (comme la peroxydase du raifort ou la phosphatase alcaline) que l'on fait agir sur son substrat ; le produit de la réaction enzymatique est révélé par un chromogène (comme la diaminobenzidine par exemple) qui le colore (en brun, en rose ou de toute autre couleur) et que l'on peut observer en MO.

La sensibilité et la fiabilité des techniques immunohistochimiques utilisant les marquages par une enzyme (méthodes dites immuno-enzymatiques) ont été améliorées par plusieurs **méthodes d'amplification du signal** : couplage de l'anticorps secondaire avec un complexe peroxydase-anticorps anti-peroxydase (PAP), un complexe enzymatique (Alcalin Phosphatase Anti Alcalin Phosphatase, dite technique APAAP) ou un complexe avidine-biotine conjugué à un système de révélation (cf plus loin). La technique peroxydase-antiperoxydase (PAP) est la méthode de choix pour le diagnostic histopathologique de routine. L'anticorps secondaire



s'accroche par un de ses sites à un complexe peroxydase-anticorps anti-peroxydase. Les peroxydases endogènes doivent évidemment être préalablement bloquées par l'eau oxygénée. Les méthodes immuno-enzymatiques peuvent être réalisées sur des coupes de tissus congelés ou surtout sur du matériel fixé dans le formol et inclus en paraffine.

— soit des **billes d'or colloïdal** repérables ensuite en ME ; l'utilisation de billes de diamètres différents permet des marquages multiples.
— soit de **la biotine**, vitamine hydrosoluble qui se lie à l'avidine ou streptavidine (protéine bactérienne), par une liaison de haute affinité et de grande spécificité. Le système biotine-avidine est à son tour marqué et révélé par un des procédés précédents (fluorochrome, enzyme ou billes d'or). On peut également localiser la biotine en utilisant des anticorps anti-biotine couplés comme précédemment à un fluorochrome, une enzyme ou de l'or colloïdal.
— soit de la **digoxigénine**, détectée par des anticorps anti-digoxigénine couplés, selon la formule précédente, à un système de révélation.

En associant différentes techniques d'immunohistochimie et/ou d'HIS, utilisant des moyens de marquage et de révélation différents, des signaux multiples peuvent être localisés simultanément dans la même cellule. Ces **marquages multiples** sont possibles en MO et/ou en ME. Ils bénéficient grandement de la microscopie confocale.

1.1.4 La production des images est liée à la mise en œuvre de moyens optiques, le plus souvent en rapport avec un microscope

Il faut produire une image de la préparation devenue observable, afin de pouvoir la regarder. La production des images est liée à la mise en œuvre de moyens optiques (loupes, microscopes) qui augmentent le pouvoir séparateur de l'œil humain (0,2 mm environ) et permettent d'analyser des structures très petites.

1.1.4.1 Les microscopes diffèrent par la nature de leur source lumineuse

Le microscope optique (ou photonique), le plus courant, utilise la lumière visible.
La lumière peut être remplacée par une autre source lumineuse : rayons ultraviolets (microscope à fluorescence), faisceau d'électrons (microscope électronique à transmission ou à balayage) ou source laser (microscope confocal à balayage laser).
Le pouvoir séparateur du microscope va de 0,2 µm pour le MO à 0,2 nm pour le ME. L'observation microscopique requiert une bonne connaissance de l'échelle des grandeurs : le diamètre d'un globule rouge (environ 7,5 µm) et l'épaisseur d'une membrane plasmique (environ 7 nm) sont des références courantes.
Associée à l'observation au microscope, la photographie et le cinéma permettent de conserver les images. La vidéo permet actuellement d'exploiter au mieux l'information visuelle : l'image peut ainsi être observée, communiquée, mesurée, archivée, éditée. Les signaux, captés par un détecteur, peuvent être transmis à un système informatique pour être analysés, amplifiés et/ou numérisés. La numérisation des images permet leur stockage, leur archivage et leur transmission à distance par



ordinateur.

1.1.4.2 La cytométrie en flux permet d'exploiter des images sans les regarder

Elle s'applique à l'analyse de cellules en suspension (naturellement, comme les cellules sanguines ou dissociées à partir de tissus). Les cellules mises en suspension dans un flux liquidien passent rapidement une à une devant un faisceau laser. Le cytomètre en flux permet de mesurer la taille des cellules, leur granularité ou l'intensité d'un marquage cellulaire par un fluorochrome. Cette technique est aussi utilisée pour quantifier l'ADN (par exemple pour l'étude du cycle cellulaire, ou la détection d'anomalies dans une population de cellules tumorales). Elle permet également de détecter, de séparer et de collecter des populations cellulaires spécifiques après marquage.

1.1.5 L'interprétation des images vise à leur donner du sens

Il ne suffit pas d'observer les images produites par les microscopes, encore faut-il les interpréter. L'interprétation donne une signification aux images observées, détecte la présence d'une structure, d'une molécule, d'une fonction chimique et permet de les localiser dans la cellule, le tissu, l'organe ou l'organisme. L'interprétation est basée sur des processus de reconnaissance de formes, de contrastes, de couleurs, souvent combinés de façon peu dissociable dans des processus de reconnaissance plus globale de « formules », de « patrons ». Parmi les difficultés d'interprétation, les plus élémentaires tiennent aux incidences de coupe et aux artéfacts.

1.1.5.1 Les incidences de coupe

Les images observées sont situées dans un plan ; elles font partie d'un monde imaginaire à deux dimensions, à partir duquel il faut restituer le monde réél à trois dimensions. Dans certains cas, on oriente le bloc par rapport au plan de coupe, mais le plus souvent les structures sont coupées selon une incidence due au hasard.

1.1.5.2 Les artéfacts

Il faut se méfier des artéfacts, images artificielles créées par la technique. Dans une préparation histologique de routine, il peut exister des artéfacts de prélèvement (pinces, ciseaux, coagulation, gelures), de fixation (dessèchement, retard de fixation, fixateur trop ou trop peu concentré), d'inclusion (vides artificiels dus à la rétraction des cellules ou des tissus), de coupe (stries de rasoir, coupes trop épaisses ou trop minces), de collage (décollements, plis et replis de la coupe), de montage (bulles d'air entre la lame et la lamelle), de coloration (empâtements, dépôts, taches de colorant).

1.1.5.3 Les déformations des images

Dues à des imperfections des moyens optiques d'observation, comme les aberrations de sphéricité



ou les aberrations chromatiques, les déformations des images peuvent être rapprochées des artéfacts.

1.1.5.4 La mauvaise préservation des tissus

La mauvaise préservation des tissus est fréquente en histologie humaine, qu'il s'agisse de prélèvements biopsiques ou per-opératoires (retard de fixation, tissus situés à proximité de zones pathologiques) ou surtout de prélèvements post-mortem (autopsies tardives).

1.2 Le concept de tissu

1.2.1 Les niveaux d'organisation structurale

On reconnaît, dans l'organisme, différents niveaux d'organisation structurale qui correspondent, en allant du plus complexe vers le plus élémentaire, aux **systèmes et appareils**, aux **organes**, aux **tissus**, aux **cellules**, aux **organites**, aux **molécules**.
Ces différents niveaux d'organisation structurale de l'organisme sont couverts par des disciplines distinctes dont les champs se recoupent en partie (anatomie, histologie, biologie cellulaire, biologie moléculaire, biochimie, etc). L'anatomie décrit des **systèmes** (nerveux) et **appareils** (digestif, respiratoire, urinaire, etc) et des **organes** (le cœur, la rate, le foie, l'estomac, etc) macroscopiquement individualisés. Les organes sont faits de différents tissus. Les **tissus** représentant le premier niveau d'organisation supra-cellulaire. La **cellule** est l'unité élémentaire de vie. Tissus et cellules se situent à l'échelle de la MO et, pour l'étude des **organites** cellulaires, la ME est indispensable. Les **molécules** entrent dans le champ de la biochimie, de la biologie moléculaire, de l'histologie moléculaire.

1.2.2 La définition d'un tissu

Les tissus sont des **ensembles coopératifs de cellules différenciées qui forment une triple association, territoriale, fonctionnelle et biologique**.
Les tissus sont exclusivement constitués de cellules et de MEC. Seules varient d'un tissu à l'autre la nature des cellules, la composition moléculaire de la MEC et la proportion relative des cellules et de la MEC.

1.2.2.1 Association territoriale

En effet, les tissus forment habituellement des ensembles topographiquement bien individualisés, souvent même par une limite précise comme par exemple la membrane basale (MB) qui sépare les



épithéliums du tissu conjonctif sous-jacent ou environnant.

1.2.2.2 Association fonctionnelle

Qu'il s'agisse d'un ensemble de cellules toutes semblables (comme la plupart des tissus musculaires) ou de cellules différentes (comme par exemple les neurones, les astrocytes, les oligodendrocytes,… constituant le tissu nerveux du système nerveux central), un tissu remplit un rôle qui procède de l'intégration cohérente quantitative et/ou qualitative de la fonction des cellules qui le composent.
Le concept de tissu est inséparable de celui de différenciation et de spécialisation fonctionnelle des cellules. Chez les métazoaires, la nécessaire division du travail entre les diverses cellules constituant l'organisme a conduit à la spécialisation de certaines cellules ou de certains groupes de cellules dans telle ou telle fonction (contractilité, absorption, excrétion, protection, réception sensorielle, etc). Cette spécialisation fonctionnelle est sous-tendue par une différenciation cellulaire, d'abord moléculaire (expression sélective de gènes se traduisant par la synthèse de protéines différentes), puis morphologique (se traduisant par l'apparition de structures différenciées, comme les cils, les bordures en brosse, les vésicules de sécrétion, etc, donnant lieu à des phénotypes différents).

1.2.2.3 Association biologique

Chaque tissu a des caractéristiques biologiques qui lui sont propres, sous l'angle du renouvellement cellulaire, des contacts entre ses cellules, de son comportement en culture de tissu, etc.

1.2.3 Les 4 grandes familles de tissus

Les tissus se répartissent en 4 grandes familles : les épithéliums, les tissus conjonctifs, les tissus nerveux et les tissus musculaires. Dans chacune de ces familles de base, on distingue des tissus différents

<table>
<tr><td rowspan="2">EPITHELIUMS</td><td>Epithéliums de revêtement</td></tr>
<tr><td>Epithéliums glandulaires</td></tr>
<tr><td rowspan="6">TISSUS CONJONCTIFS</td><td>Tissu conjonctif lâche
(= tissu conjonctivo-vasculaire)</td></tr>
<tr><td>Tissu réticulaire</td></tr>
<tr><td>Tissus conjonctifs denses</td></tr>
<tr><td>Tissu adipeux</td></tr>
<tr><td>Tissu osseux</td></tr>
<tr><td>Tissu cartilagineux</td></tr>
</table>



TISSUS MUSCULAIRES	Tissu musculaire strié squelettique
	Tissu musculaire strié cardiaque
	Tissu musculaire lisse
TISSUS NERVEUX	Tissu du système nerveux central
	Tissu du système nerveux périphérique

1.2.4 Les populations cellulaires libres et la lignée germinale

A ces 4 grandes familles tissulaires, il faut adjoindre les populations cellulaires libres et les cellules de la lignée germinale.

1.2.4.1 Les populations cellulaires libres se distribuent dans tout l'organisme

Certaines de ces cellules ne sont observées - à l'état normal - que dans le compartiment sanguin : il s'agit des hématies, des plaquettes et des monocytes. Les lymphocytes sont les seules cellules présentes dans la lymphe.
D'autres cellules libres ne sont observées que dans les tissus (surtout le tissu conjonctif lâche) : les mastocytes, les plasmocytes, les macrophages.
Enfin, certaines cellules libres présentes dans le sang migrent vers les tissus ; les cellules qui peuvent être observées dans ces deux localisations sont les granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et les lymphocytes.
En dehors des hématies et des plaquettes, les populations cellulaires libres jouent un rôle primordial dans les processus de défense.

Sites d'observation des populations cellulaires libres (à l'état normal

Sang	Lymphe	Tissus
Hématies		
Granulocytes (n, é, b)		Granulocytes (n, é, b)
Lymphocytes	Lymphocytes	Lymphocytes
Plaquettes		
Monocytes		
		Macrophages
		Plasmocytes
		Mastocytes



1.2.4.2 Les cellules de la lignée germinale siègent dans les gonades et assurent la conservation de l’espèce

A l’état normal, les cellules de la lignée germinale siègent uniquement dans les gonades. Il s’agit des gonocytes primordiaux, des gonies (ovogonies et spermatogonies), des gamètes (ovocytes I et II, spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes). On en rapprochera l’œuf fécondé (ou zygote).




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 2

Les relations intercellulaires

La vie d'un organisme pluricellulaire repose de façon incontournable sur la communication et les interactions entre les cellules qui le composent. Il existe deux grands types de communication : 1) la **communication verticale**, qui n'est autre que l'**hérédité**, c'est à dire la transmission de parents à enfants des caractères de l'espèce et des spécificités individuelles liées à la recombinaison et à la redistribution des gènes qui s'opèrent pendant la gamétogénèse (méiose) et la fécondation ; 2) les **communications horizontales**, qui s'effectuent à l'intérieur d'un même individu et qui, pour l'essentiel, correspondent soit aux **contacts directs entre cellules** (molécules d'adhérence et systèmes de jonction cellule-cellule), soit à l'action de molécules de signalisation. Les **molécules de signalisation** sont plus ou moins diffusibles, synthétisées et sécrétées par différents types cellulaires (en particulier dans le système nerveux, les régulations hormonales, les processus immunitaires, l'hématopoïèse) et se lient après un trajet plus ou moins long à des **récepteurs** membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires de cellules-cibles, capables de les reconnaître. Dans ces différents modes de communication horizontale, la **matrice extra-cellulaire** (MEC) joue un rôle de premier plan. En effet, comme elle emplit l'espace entre les cellules, la MEC est impliquée aussi bien dans les contacts directs entre cellules que dans l'action des diverses molécules de signalisation. L'identification et la localisation précise des différentes molécules présentes dans la MEC (essentiellement protéiques et glycoprotéiques) permet de concevoir les interactions entre cellules et entre cellules et MEC, à l'œuvre dans de très nombreux processus embryologiques, physiologiques et pathologiques.

2.1 La matrice extra-cellulaire (MEC)

La MEC est présente à tous les niveaux de l'organisme, mais son abondance et sa composition varient selon les tissus : très abondante dans les tissus conjonctifs lâches, particulière dans les tissus osseux et cartilagineux, très pauvre entre les cellules épithéliales.
Les principales macromolécules de la MEC sont des **polysaccharides** (glycosaminoglycanes et protéoglycanes) et des **protéines fibreuses**, de structure (collagènes et élastine) ou d'adhérence (fibronectine et laminine), jouant un rôle important dans les interactions cellule-cellule et cellule-MEC.



2.1.1 Les principaux polysaccharides de la MEC sont des glycosaminoglycanes et protéoglycanes

Les glycosaminoglycanes sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées faites de la répétition d'un même motif disaccharidique. Les disaccharides de ce motif comportent un monosaccharide A (acide glucuronique, acide iduronique ou galactose) et un monosaccharide B (N-acétylglycosamine ou N-acétylgalactosamine). Les principaux glycosaminoglycanes présents dans la MEC sont l'acide hyaluronique, le chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, l'héparine, le kératane-sulfate. L'acide hyaluronique est caractérisé par une longue chaîne unique de plusieurs milliers de résidus sucrés, avec absence de groupements sulfates. De nombreuses protéines extra-cellulaires de la MEC (collagène, fibronectine, laminine) ainsi que des récepteurs cellulaires de surface (comme le CD 44) peuvent se lier à l'acide hyaluronique.
Les protéoglycanes sont formés par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes. Les plus répandus sont la décorine (chondroïtine-sulfate/dermatane-sulfate) présente dans tous les tissus conjonctifs, le perlecan (héparane-sulfate) dans les membranes basales, et l'aggrécane, abondant dans le cartilage. L'acide hyaluronique ne forme pas des protéoglycanes. Par contre, les **agrégats de protéoglycanes** correspondent à une molécule d'acide hyaluronique sur laquelle se lient de multiples protéoglycanes. Leur charge négative élevée leur permet de retenir de grandes quantités d'eau. Les protéoglycanes ont la capacité de fixer certaines cytokines ou facteurs de croissance, et ainsi de moduler leur biodisponibilité.

2.1.2 La superfamille des collagènes comprend des dizaines de types différents

Les collagènes constituent une superfamille de molécules formée par des protéines classiques et des protéines portant des domaines de type collagénique. Chaque molécule de tropocollagène est composée d'une triple hélice alpha dont la composition en acides aminés diffère selon le type de collagène. Dans un trimère, les chaînes alpha peuvent être identiques ou non. Les fibres de collagène sont formées, dans l'espace extra-cellulaire, par l'assemblage de molécules de tropocollagène synthétisées et excrétées essentiellement par les fibroblastes. On subdivise cette superfamille en plusieurs groupes. Nous n'envisagerons ici que les types de collagène les mieux connus.

2.1.2.1 Le collagène I est le plus communément distribué

Il se trouve dans le tissu conjonctif banal, dans le tissu conjonctif dense, dans le tissu osseux. En ME, les **microfibrilles** de collagène présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes sombres et claires selon une périodicité de 64 à 67 nm.

Ces fibrilles élémentaires, jamais anastomosées, ont une longueur indéterminée et se groupent pour former des **fibres** qui elles-même s'assemblent en **faisceaux** ou trousseaux plus ou moins onduleux visibles en MO, surtout après certaines colorations (le safran les colore en jaune, les trichromes en vert ou en bleu, le rouge Sirius en rouge). Ces faisceaux, diversement orientés dans l'espace, sont



le substratum essentiel du rôle de soutien mécanique du tissu conjonctif.

2.1.2.2 Le collagène II est surtout présent dans le cartilage

Voir chapitre 5 page 63.
Il se présente sous forme de fines fibrilles qui ne se groupent pas en fibres de plus fort calibre.

2.1.2.3 Le collagène III est celui des fibres de réticuline

2.1.2.4 Le collagène IV entre dans la constitution des membranes basales

Voir section 2.1.5 page 32.

2.1.2.5 Le collagène X est propre aux chondrocytes hypertrophiques

Voir chapitre 5 page 63.

2.1.3 L'élastine est la molécule principale des fibres élastiques

En ME, les fibres élastiques se présentent comme des plages d'une **substance amorphe** plus ou moins dense aux électrons contenant en périphérie des microfibrilles d'une dizaine de nanomètres de diamètre, constituant un **réseau microfibrillaire**, dépourvues de striation.
La composition moléculaire des fibres élastiques est complexe. Le composant amorphe est principalement constitué d'**élastine** (précédée par la tropo-élastine) ; le réseau microfibrillaire est fait de plusieurs glycoprotéines dont les plus abondantes sont les **fibrillines**.

En MO, les fibres élastiques (caractérisées, comme leur nom l'indique, par leur élasticité) ne sont visibles qu'après colorations spéciales (orcéine, fuchsine-résorcine) qui les font apparaître sous forme d'un réseau de fines fibres allongées et anastomosées.
Les fibres élastiques sont dispersées en nombre variable dans le tissu conjonctif lâche et sont abondantes dans les ligaments élastiques, les lames élastiques des grosses artères, le cartilage élastique.

2.1.4 La fibronectine est un des maillons-clés de l'adhérence des cellules à la MEC

La fibronectine est une glycoprotéine extra-cellulaire ubiquitaire. Elle est présente sous forme so-



luble (sécrétée par les hépatocytes et les cellules endothéliales) dans les liquides de l'organisme et sous forme insoluble dans la MEC, où elle est sécrétée par les cellules mésenchymateuses (en particulier les fibroblastes) et par certaines cellules épithéliales. Elle présente de **nombreux sites de liaison** pour des protéines de la MEC (comme le collagène, la thrombospondine), des récepteurs membranaires (tels que les intégrines), des protéines du sang circulant (comme la fibrine), des glycosaminoglycanes (comme l'héparine et le chondroïtine-sulfate).
La fibronectine, en plus de son rôle de molécule majeure de l'adhérence cellulaire avec le tissu conjonctif, intervient dans la communication cellulaire. La liaison fibronectine-intégrines membranaires peut activer des voies de transduction du signal (via des protéines kinases ou le cytosquelette) modifiant le comportement cellulaire (par exemple prolifération, différenciation, motilité). Ainsi, la fibronectine joue un rôle fondamental au cours de l'embryogénèse et dans de multiples processus physiologiques (cicatrisation, hémostase, angiogénèse) ou pathologiques (inflammation, cancérogénèse).

2.1.5 Les membranes basales (MB) entourent certains types cellulaires

Dans un but de simplification, les termes de « membrane basale » et de « lame basale » sont considérés comme synonymes.

2.1.5.1 La MB correspond à une région spéciale de MEC formant une couche complexe autour de tout ou partie de la membrane plasmique de certaines cellules

La distribution topographique des MB est ubiquitaire : une MB se trouve à l'interface entre la face basale des cellules épithéliales et la MEC sous-jacente, mais également autour des adipocytes, des cellules musculaires, des cellules de Schwann, de certaines régions des astrocytes, etc. Visible en MO sous la forme d'un trait rouge (après coloration par le PAS) ou noir (après imprégnation argentique) surlignant le pôle basal des cellules épithéliales, la MB apparaît en ME sous la forme d'un fin feutrage de filaments irréguliers s'orientant dans les trois plans de l'espace.
Elle est constituée de 3 couches superposées de la membrane plasmique vers la MEC, successivement : la *lamina rara*, transparente aux électrons, la *lamina densa* et la *lamina reticulata*. L'aspect morphologique, la composition moléculaire, l'épaisseur des MB varient selon les types cellulaires.

- **La famille des collagènes IV** est caractéristique des MB où ils forment un réseau stable de polymères.
- **La famille des laminines participe aux MB**. Les molécules de **laminine 1** s'assemblent pour former un réseau qui, associé au réseau formé par le collagène IV, constitue la trame de fond de la plupart des MB. La laminine 2 joue certainement un grand rôle dans le maintien de la fonction normale du muscle squelettique. La laminine 5 se trouve dans les régions de MB situées en regard des hémidesmosomes.
- **Le nidogène/entactine** relie, au sein du double réseau de collagène IV et de laminine des mo-



lécules diverses comme le **perlecan** (heparan-sulfate protéoglycane), la **SPARC** (secreted protein acidic and rich in cystein), **la fibuline**.

- **Des constituants extrinsèques, comme la fibronectine, participent à la constitution des MB.**
- **En regard de la MB, la surface cellulaire présente de nombreux récepteurs à des molécules de la MEC** : en particulier, des récepteurs à la fibronectine (intégrines), des récepteurs à l'acide hyaluronique (comme le CD44), des récepteurs à de nombreuses cytokines.

2.1.5.2 Les MB ont de multiples fonctions

En plus de leur rôle de structure (ancrage des cellules dans le tissu conjonctif), les MB interviennent dans de nombreux processus physiologiques. Selon leur localisation, les MB peuvent déterminer des barrières physiologiques avec le milieu extérieur (au niveau des épithéliums de revêtement) ou avec le compartiment vasculaire, ou peuvent jouer un rôle de filtre sélectif (comme au niveau de la barrière glomérulaire). Enfin, les MB ont un rôle important dans la détermination de la polarité et de la différenciation cellulaires (tout particulièrement au niveau des cellules épithéliales) ainsi que dans les processus de réparation tissulaire, où elle sert de support à la migration cellulaire.

2.1.6 La matrice péri-cellulaire se situe entre la membrane plasmique des cellules et la MEC

La matrice péri-cellulaire est la zone de transition entre le revêtement cellulaire (cell coat ou glycocalyx) et la MEC. A son niveau, les ectodomaines des glycoprotéines, protéoglycanes et glycolipides de la membrane plasmique se trouvent entremêlés avec de l'acide hyaluronique et une variété de glycoprotéines et protéoglycanes de la MEC.

2.1.7 La MEC joue un rôle physiologique important

Selon sa composition moléculaire, la MEC joue différents rôles physiologiques (architecture, soutien mécanique, nutrition, stockage moléculaire, support des migrations cellulaires, etc...). Les différents composants de la MEC sont dégradés par différents protéinases (en particulier, les métalloprotéinases et le système plasmine/activateurs du plasminogène). Le renouvellement de la MEC est déterminant dans la croissance, le développement ou la réparation des tissus, mais intervient aussi dans de nombreux processus pathologiques (cancérogénèse, inflammation, etc).



2.2 Les molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molecules, CAM) sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle important : 1) au cours du développement embryonnaire, 2) chez l'adulte normal, pour la maintenance des épithéliums et la réparation tissulaire, 3) dans certains processus pathologiques, comme l'inflammation ou le cancer.
Les molécules d'adhérence assurent 1) la reconnaissance spécifique entre deux cellules ou entre cellules et MEC, 2) la formation de contacts stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC, 3) la transmission de signaux capables de modifier le comportement de la cellule avec son environnement.
Les partenaires moléculaires d'interactions ainsi que les types cellulaires en jeu peuvent être identiques ou différents.
Les CAM correspondent à 4 superfamilles multigéniques codant pour des glycoprotéines transmembranaires regroupées selon leurs caractéristiques structurales : les intégrines, les cadhérines, les sélectines, les immunoglobulines. D'autres molécules interviennent dans les interactions cellules et MEC, comme les protéines CD 44 qui servent de récepteurs à l'acide hyaluronique.

2.2.1 Les intégrines sont les responsables essentiels des interactions cellule-MEC

Les intégrines sont des hétérodimères composés de deux sous-unités alpha et béta. Elles constituent une superfamille de récepteurs (dont une trentaine de membres fonctionnels sont connus) de diverses molécules de la MEC, en particulier au niveau de la MB. Leurs principaux ligands extra-cellulaires sont les collagènes I et IV, la laminine, la fibronectine, la vitronectine, le fibrinogène. Les intégrines sont liées au cytosquelette et sont une des voies majeures de la transduction des signaux venus de la MEC à destination des cellules épithéliales (régulation de l'expression de leurs gènes). Les intégrines jouent un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires : forme, polarité, prolifération, migration, survie, différenciation, etc...

2.2.2 Les cadhérines, calcium-dépendantes, sont responsables d'interactions cellule-cellule

Les cadhérines, principales protéines de l'adhérence intercellulaire sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle important dans les processus du développement ainsi que dans les processus pathologiques. Les cadhérines sont indispensables à la formation des complexes de jonction. La famille des cadhérines comporte une trentaine de membres identifiés, dont l'expression est spécifique de tissu. Elles sont dénommées par une lettre qui rappelle le tissu où elles sont exprimées de manière préférentielle.



2.2.2.1 Les cadhérines classiques

Elles sont concentrées dans les jonctions adhaerens et sont associées au cytosquelette par les caténines. Le système **cadhérine-caténine** joue un rôle central dans l'organisation structurale et fonctionnelle des contacts cellule-cellule dans les épithéliums. On distingue la **E-cadhérine** (épithéliale) ou uvomoruline, impliquée dans la compaction de la morula et dans la génèse et la maintenance des couches de cellules épithéliales, la **N-cadhérine** (nerveuse), la **P-cadhérine** (placentaire).

2.2.2.2 Les cadhérines desmosomales

Elles ne sont présentes que dans les desmosomes : il s'agit des **desmogléines** (dont l'antigène du pemphigus vulgaire) et des **desmocollines**.

2.2.3 Les sélectines interviennent dans le compartiment vasculaire

Les sélectines sont des récepteurs d'oligosaccharides localisées à la surface des cellules du compartiment vasculaire et qui s'apparentent aux lectines. Cette famille est composée de 3 protéines responsables, à l'intérieur du compartiment vasculaire sanguin, des interactions adhésives entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire ainsi qu'entre les leucocytes et les plaquettes : la **L-sélectine** (présente sur tous les leucocytes circulants), la **P-sélectine** (présente dans les plaquettes), la **E-sélectine** (présente dans les cellules endothéliales activées).

2.2.4 Les immunoglobulines interviennent dans les interactions cellule-cellule

Des immunoglobulines sont impliqués dans les interactions entre les cellules immunitaires et leurs partenaires cellulaires (comme les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes). Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont la **N-CAM** (Neural-CAM), la **I-CAM** (Intercellular-CAM) et la **V-CAM** (Vascular-**CAM**). Qu'il s'agisse des molécules d'adhérence ou des anticorps, toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont définies par la structure particulière de leur domaine extra-cellulaire (boucles reliées par des ponts disulfures).

2.3 Les systèmes de jonction

Les systèmes de jonction, identifiables en ME, sont de 3 types : occludens, d'ancrage et commu-



nicantes. Les systèmes de type occludens et de type communicant sont toujours des jonctions cellule-cellule alors que les jonctions d'ancrage se rencontrent aussi bien entre deux cellules (zonula adhaerens et desmosomes) qu'entre une cellule et la MEC (contacts focaux et hémidesmosomes).
Les jonctions en anneau (ou ceinture ou zonula) portent sur tout le pourtour cellulaire, alors que les jonctions limitées sur des surfaces membranaires sont dites de type macula.

DISPOSITIFS DE JONCTION	**Jonctions cellule - cellule**	**Jonctions cellule - MEC**
	Zonula occludens	
Jonctions d'ancrage	Zonula adhaerens	Contacts focaux
	Desmosomes	Hémi-desmosomes
	Jonctions communicantes	

2.3.1 Les jonctions cellule-cellule sont de quatre types différents : zonula occludens, zonula adhaerens, desmosomes et jonctions communicantes

2.3.1.1 Les zonula occludens (ZO) concernent les cellules épithéliales

Les zonula occludens (ou jonctions serrées, jonctions imperméables, jonctions étanches, tight-junctions, jonctions occludens) s'établissent entre les cellules épithéliales où elles déterminent une barrière physiologique entre les compartiments extérieur et intérieur de l'organisme.
Au niveau des zonula occludens, les membranes cytoplasmiques des cellules adjacentes fusionnent le long de crêtes (ou fibrilles) linéaires formées par une succession de protéines intra-membranaires engrenées les unes avec les autres à la façon d'une fermeture éclair. Ces lignes de fermeture (ou crêtes jonctionnelles ou chaines de scellage) sont plus ou moins nombreuses et s'entrecroisent de façon variable, constituant un réseau plus ou moins dense, et donc une barrière plus ou moins efficace.
Les zonula occludens sont constituées de plusieurs protéines transmembranaires dont les deux principaux représentants sont l'**occludine** et les membres de la famille des **claudines**. Ces protéines transmembranaires sont associées à d'autres protéines comme la **ZO-1**, la **ZO-2**, la **ZO-3**. La ZO-1 interagit avec la **spectrine**, elle-même reliée aux microfilaments d'actine du cytosquelette.
L'anneau de jonctions étanches qui entoure complètement les faces latérales des cellules épithéliales, près de leur pôle apical a un triple rôle : 1) il permet aux cellules adjacentes d'adhérer les unes aux autres ; 2) il constitue une barrière qui régule le flux des molécules à travers l'espace para-cellulaire (entre les sous-unités protéiques de la ZO, d'étroits pores peuvent permettre le passage des ions) ; 3) il sépare les deux domaines de la membrane plasmique, empêchant la libre diffusion des lipides et des protéines entre les domaines apical et baso-latéral.



2.3.1.2 Les zonula adhaerens (ZA) sont des jonctions d'ancrage qui constituent des ceintures d'adhérence

Elles réunissent entre elles des cellules épithéliales adjacentes dont elles font tout le tour. Les zonula adhaerens forment ces jonctions par l'intermédiaire des cadhérines classiques, molécules transmembranaires responsables d'une adhérence calcium dépendante. Bien que l'adhérence de ces molécules dépende de leur domaine extra-cellulaire, celle-ci est modulée par trois molécules cytoplasmiques, les **caténines** (alpha et béta caténines) qui se lient d'une part au domaine cytoplasmique des **cadhérines** via la **p210** et d'autre part - par l'intermédiaire de nombreuses protéines cytoplasmiques - aux filaments d'**actine** reliés entre eux par des molécules d'alpha-actinine.

2.3.1.3 Les desmosomes sont des jonctions d'ancrage reliées aux filaments intermédiaires du cytosquelette intra-cytoplasmique

Ce sont des structures en forme de disque d'environ 0,1 à 0,5 µm de diamètre et 100 nm d'épaisseur. Les desmosomes assurent les liaisons intercellulaires par des molécules transmembranaires de la superfamille des cadhérines (desmogléines et desmocollines). Ces molécules sont en relation avec la plaque desmosomale qui contient en particulier de la plakoglobine et des desmoplakines. Les desmosomes sont présents non seulement dans les cellules épithéliales (reliés aux filaments intermédiaires de cytokératine), mais également dans certains autres types cellulaires, comme, par exemple, les cellules myocardiques (où ils sont reliés aux filaments intermédiaires de desmine).

2.3.1.4 Les jonctions communicantes permettent une communication directe entre les cytoplasmes des cellules adjacentes

Les jonctions communicantes (ou nexus ou gap-junctions) existent dans la plupart des tissus de l'organisme (épithéliums, ostéocytes, cellules myocardiques, cellules musculaires lisses, système nerveux, etc). Au niveau des jonctions communicantes, les cellules adjacentes sont unies entre elles par des petits canaux intercellulaires tubulaires. Chaque canal intercellulaire est formé de l'aboutement de 2 hémi-canaux (ou connexons), chacun faisant partie de la membrane de chacune des 2 cellules adjacentes. Chaque connexon est fait de 6 sous-unités protéiques (ou **connexines**), visualisables en ME après cryofracture, sous la forme d'aggrégats de particules intra-membranaires. Les connexines sont une famille multigénique dont plusieurs dizaines de membres ont été identifiés et clonés. Les connexons d'un même canal intercellulaire peuvent être constitués des mêmes connexines ou de connexines différentes.
Les jonctions communicantes permettent des passages directs d'électrolytes et petites molécules (jusqu'à 1500 daltons) : seconds messagers (comme le Ca^{++} ou l'AMP cyclique), métabolites (d'une cellule à ses voisines, permettant par exemple un couplage électrique). Ce passage peut être visualisé par la micro-injection intra-cellulaire de traceurs fluorescents (comme le Jaune Lucifer) dont on peut suivre la diffusion dans les cellules voisines. L'ouverture des canaux intercellulaires est contrôlée par divers facteurs, en particulier le pH et la concentration de Ca^{++} et d'AMP cyclique.



2.3.2 Les jonctions cellule-MEC comprennent les contacts focaux et les hémidesmosomes

La face basale des épithéliums de revêtement repose sur la MEC du tissu conjonctif sous-jacent par l'intermédiaire d'une MB qui a un double rôle de soutien et de barrière (filtration, diffusion, échanges,...).

2.3.2.1 Les contacts focaux sont des jonctions adhérentes ponctuelles entre la membrane plasmique de la cellule et la MEC sous-jacente

Les contacts focaux (ou adhérences focales ou plaques d'adhérence) réalisent le chaînon intermédiaire entre les molécules de la MEC et les microfilaments d'actine du cytosquelette. Les récepteurs membranaires assurant les interactions cellule-MEC au niveau des contacts focaux appartiennent à la famille des **intégrines** ; la principale intégrine intéressée dans les contacts focaux est l'intégrine $alpha_5$-$béta_1$. De nombreuses protéines intra-cytoplasmiques assurent le lien entre le domaine cytoplasmique des intégrines et les microfilaments d'actine.
Des jonctions de ce type s'établissent de façon transitoire pour permettre la migration de cellules sur la MEC, notamment au cours des processus de réparation.

2.3.2.2 Les hémidesmosomes unissent les molécules de la MEC et les filaments intermédiaires du cytosquelette

Les protéines hémidesmosomales sont loin d'être toutes bien identifiées ; les deux les mieux connues sont l'antigène de la pemphigoïde bulleuse (BP 180) et l'intégrine $alpha_6$-$béta_4$ qui se lie à la lamine 5 de la MB. Les **protéines de la plaque hémidesmosomale** ne sont pas encore parfaitement identifiées.

2.4 Les molécules de signalisation et leurs récepteurs

De nombreux types cellulaires sécrètent des molécules de signalisation, de nature biochimique variée, qui agissent à plus ou moins longue distance.

2.4.1 Les molécules de signalisation sont de nature biochimique variée

Les molécules de signalisation peuvent être hydrophobes, comme les stéroïdes traversant les mem-



branes pour activer leur récepteur intracytoplasmique, ou hydrophiles comme les neurotransmetteurs et la plupart des hormones, activant alors des récepteurs à la surface membranaire. La plupart des protéines constitutives des récepteurs membranaires, après liaison avec leur ligand génèrent un signal transmembranaire : soit en activant une enzyme liée à la membrane (adénylate cyclase) modifiant alors un médiateur intracellulaire (AMP cyclique), soit en modifiant la perméabilité de canaux ioniques tels que les canaux calciques.
Les molécules de signalisation les plus répandues entrent dans les catégories suivantes.

2.4.1.1 Les anticorps

Voir chapitre 6 page 75.

2.4.1.2 Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs

Voir chapitre 7 page 85.
Les neurotransmetteurs sont, les uns, excitateurs, comme l'acétylcholine, les acides aminés excitateurs (glutamate ou aspartate), des purines (ATP, adénosine), les amines biogènes (sérotonine, histamine et catécholamines : noradrénaline, adrénaline, dopamine) ; les autres, inhibiteurs, comme les acides aminés inhibiteurs (GABA ou glycine).
Les neuromodulateurs sont des neuropeptides opioïdes (ou endorphines) - agonistes endogènes naturels des récepteurs aux opiacés - et des neuropeptides non-opioïdes (ocytocine, vasopressine, somatostatine, neuropeptide Y, etc).

2.4.1.3 Les hormones et neurohormones

Voir chapitre 3 page 43.
Consulter le cours d'introduction à l'endocrinologie sur le site de l'Université de Montpellier 2 « Sciences et Techniques du Languedoc ».

2.4.1.4 Le réseau des cytokines

Les cytokines constituent un ensemble hétérogène de médiateurs protéiques dont certains sont appelés interleukines (IL, initialement reconnus comme médiateurs agissant entre les leucocytes), lymphokines (médiateurs produits par les lymphocytes), interférons, facteurs stimulant les colonies (CSF), facteurs de croissance, etc... Les cytokines sont produites par de nombreux types cellulaires en réponse à un signal activateur. Les cytokines agissent sur des cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques, exprimés en général en très faible densité sur différents types cellulaires, expliquant les multiples activités biologiques des cytokines. Selon la localisation de la cellule cible par rapport à la cellule sécrétrice, les cytokines peuvent avoir une action autocrine, paracrine ou endocrine. Les récepteurs membranaires aux cytokines sont classés en plusieurs groupes. Ils induisent des signaux spécifiques à chaque cytokine et des signaux communs aux différents stimuli.



- **Les cytokines inflammatoires** : interleukines (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), Tumor Necrosis Factor (TNF),
- **Les chémokines** (ou cytokines chémotactiques) - dont une quarantaine sont individualisées aujourd'hui - qui ont la capacité d'attirer dans les tissus, lors du processus inflammatoire et de la réponse de l'hôte à une infection, les leucocytes, pourvus de récepteurs aux chémokines.
- **Les cytokines anti-virales** : interférons (IFN) alpha, béta et gamma.
- **La superfamille des TGF-béta** (Transforming Growth Factor-béta) incluant les Bone Morphogenetic Proteins (BMP).
- **Les facteurs de croissance** (ou Growth Factors) sont extrêmement nombreux : CSFs (Colony-Stimulating-Factors ou facteurs de croissance hématopoïétiques, comme l'érythropoïétine, la thrombopoïétine, l'interleukine-3, le G-CSF, le M-CSF, le GM-CSF), EGF (Epidermal Growth Factors), FGFs (Fibroblast Growth Factors), IGFs (Insulin-like Growth Factors), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), la famille des neurotrophines (dont le NGF ou Nerve Growth Factor), etc.

2.4.1.5 Les eicosanoïdes

Les **prostaglandines**, les **thromboxanes**, les **prostacyclines**, les **leukotriènes** et les **lipoxines** font partie de la famille des eicosanoïdes. Ce groupe de médiateurs locaux issus des phospholipides membranaires dérivent de précurseurs (comme l'acide arachidonique) formés après attaque enzymatique de phospholipides membranaires par une phospholipase.

2.4.2 Les modalités de diffusion des différentes molécules de signalisation sont également très diverses

La signalisation s'effectue par des molécules diffusibles qui gagnent une cible plus ou moins éloignée de la cellule qui les a produites.

2.4.2.1 Neurocrinie

La transmission de l'information est ici ponctuelle au niveau d'une synapse ; la diffusion de l'information est extrêmement réduite. Elle concerne les neurotransmetteurs.

2.4.2.2 Autocrinie/Paracrinie

Dans l'autocrinie, les molécules de signalisation modifient l'activité de la cellule qui les a produites ou des cellules voisines de même type, réalisant ainsi une régulation en feed-back (ou rétroaction). Dans la paracrinie, les molécules sont sécrétées localement et modulent l'activité de cellules adjacentes au sein du même tissu (par exemple, le TNF produit par les macrophages activés dans la moelle osseuse stimule la synthèse d'ADN par les ostéoblastes voisins). En fait, on parle de plus en plus d'autocrinie/paracrinie parce que les deux mécanismes sont le plus souvent associés et étroitement intriqués.



2.4.2.3 Endocrinie

Déversées dans le sang par les glandes endocrines, les hormones vont agir à distance de leur lieu de sécrétion sur leurs cellules-cibles pourvues des récepteurs appropriés.

2.4.3 En réalité, le monde des molécules de signalisation est beaucoup plus complexe

Dans l'organisme, il n'est plus possible de maintenir de façon stricte la distinction traditionnelle entre les *hormones* sécrétées dans le sang par les glandes endocrines, les *neurotransmetteurs* sécrétés par les neurones ponctuellement au niveau des synapses du système nerveux et les *cytokines* sécrétées loco-régionalement par de nombreuses variétés de cellules, notamment immunitaires.
Les interactions sont la règle. Les mêmes molécules de signalisation peuvent être sécrétées par le système nerveux, les glandes endocrines et les cellules immunitaires et, selon les cas agir, par voie endocrine, neurocrine ou auto-paracrine. La connaissance de la présence et de la nature des récepteurs spécifiques portés par les différentes cellules de l'organisme est fondamentale pour apprécier l'action des différentes molécules de signalisation. A aucun moment, il ne faut oublier que l'action physiologique d'une molécule de signalisation dépend entièrement de sa liaison avec son récepteur.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 3

Les épithéliums

3.1 La cellule épithéliale

Les cellules épithéliales sont caractérisées par : 1) leur **morphologie** : les cellules épithéliales prennent, du fait de leur étroite juxtaposition et de leur jointivité, une forme pavimenteuse, cubique ou prismatique, au lieu de la forme grossièrement arrondie des cellules libres, de la forme allongée des cellules musculaires ou de la forme étoilée de certaines cellules comme les neurones, les astrocytes, les fibroblastes ; 2) le développement considérable de leurs **interactions cellule-cellule** par l'intermédiaire des molécules d'adhérence cellulaire et des systèmes de jonction spécialisés qu'elles forment ; 3) leur **polarité** cellulaire très marquée ; 4) la présence de filaments intermédiaires de **cytokératine** dans leur cytosquelette ; 5) les relations cellule-MEC qui s'effectuent, à travers la MB, par l'intermédiaire de **molécules d'adhérence cellulaire** et de **systèmes de jonction** spécialisés.

3.1.1 Les cellules épithéliales sont hautement polarisées

La capacité des cellules animales à générer et maintenir une distribution polarisée des composants de la surface cellulaire et des organites intracellulaires est capitale pour leur capacité à fonctionner en réseaux pluricellulaires. Pratiquement toutes les cellules possèdent un certain degré d'asymétrie. La polarité cellulaire est particulièrement démonstrative dans les cellules épithéliales qui bordent les cavités de l'organisme et l'exemple des entérocytes est parmi les plus parlants.

3.1.1.1 La membrane plasmique comprend 2 domaines distincts : apical et basolatéral

La surface des cellules épithéliales est typiquement divisée en au moins deux domaines fonctionnellement et biochimiquement distincts, mais en continuité physique. **Le domaine apical** de la membrane plasmique, celui qui regarde la lumière de l'organe, est le domaine le plus spécialisé, car la surface apicale contient la plupart des protéines nécessaires aux fonctions spécifiques de l'organe (digestion, absorption de nutriments, résorption). Par contre, **le domaine basolatéral** de la membrane plasmique contient la plupart des protéines requises pour les processus cellulaires fondamentaux communs aux cellules polarisées et aux cellules non-polarisées.

La génération et la maintenance de ces 2 domaines membranaires distincts implique le tri des molécules constituant la membrane plasmique. Les protéines apicales, comme les protéines basolatérales, sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique granulaire et transportées dans le complexe de Golgi, puis sont finalement adressées vers les domaines opposés de la membrane plasmique. Du fait de l'internalisation de composants membranaires par endocytose depuis une surface cellulaire jusqu'à la surface opposée (processus de transcytose), il s'effectue un échange permanent entre les deux domaines. **Les microtubules et microfilaments jouent un rôle important dans le tri et l'adressage des protéines aux 2 domaines de la membrane plasmique**.

3.1.1.2 Les 2 domaines sont séparés par un anneau de jonctions serrées

L'anneau de jonctions serrées (ou zonulae occludens) qui entoure complètement les faces latérales des cellules épithéliales près de leur pôle apical, délimite les domaines apical et basolatéral de la membrane plasmique. Cette barrière sépare, dans l'espace para-cellulaire (c'est à dire dans l'espace extra-cellulaire compris entre deux cellules épithéliales adjacentes), un compartiment apical et un compartiment baso-latéral, ce dernier étant en continuité avec le liquide interstitiel et, finalement, avec le sang.

3.1.2 Les filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules épithéliales appartiennent à la famille des kératines

Dans les cellules épithéliales humaines, les filaments intermédiaires sont constitués par des polymères de **kératine** (appelée aussi cytokératine). Les filaments de kératine sont attachés aux desmosomes et aux hémidesmosomes. Ainsi, les filaments intermédiaires de cellules adjacentes sont en contact par l'intermédiaire des desmosomes permettant la cohésion entre les cellules.
Les filaments intermédiaires de kératine peuvent être visualisés dans le cytoplasme cellulaire par immunocytochimie avec des anticorps dirigés contre les diverses cytokératines. Tous les épithéliums, qu'ils soient ou non kératinisés, contiennent des filaments intermédiaires de cytokératine. Par contre, les cellules épithéliales sont normalement dépourvues des filaments intermédiaires caractéristiques d'autres types cellulaires : vimentine (cellules conjonctives), desmine (cellules musculaires), GFA (astrocytes), neurofilaments (cellules nerveuses). Des filaments intermédiaires de lamine se trouvent à l'intérieur du noyau de toutes les cellules.

3.1.3 Le pôle apical des cellules épithéliales présente des différenciations

Les microvillosités apicales sont banales ; il s'agit de petites expansions cytoplasmiques plus ou moins nombreuses, de longueur et de disposition irrégulières que l'on observe au pôle apical des cellules de nombreux épithéliums, qu'ils soient de revêtement ou glandulaires.
Directement au contact du milieu extérieur ou de la lumière des cavités de l'organisme, le pôle apical des cellules épithéliales de revêtement peut être le siège de diverses différenciations (dites dif-

férenciations apicales), déjà visibles en MO, mais surtout bien identifiables en ME (voir les épithéliums de revêtement section 3.2 page 45).
Le pôle apical des cellules glandulaires, qu'elles fassent partie d'un épithélium de revêtement ou d'un épithélium glandulaire, est - sauf exceptions - le siège des vésicules de sécrétion et de leur extrusion, le plus souvent par exocytose (voir les épithéliums glandulaires section 3.3 page 49).

3.1.4 La région latéro-basale des cellules épithéliales est le siège de systèmes de jonction

La région latéro-basale de la membrane plasmique de la cellule épithéliale est en contact avec les cellules adjacentes par l'intermédiaire du compartiment basolatéral de l'espace para-cellulaire. Elle entre également en contact avec la MEC du tissu conjonctif sous-jacent. L'adhérence cellule-cellule et cellule-MEC résulte de la redistribution sélective des **molécules d'adhérence** voir chapitre 2 page 29 dans la surface cellulaire de telle sorte qu'elles se concentrent dans les sites de contact intercellulaire où elles peuvent former des **systèmes de jonction** spécialisés (voir chapitre 2 page 29).

3.2 Les épithéliums de revêtement

3.2.1 Les épithéliums de revêtement revêtent l'extérieur du corps et les cavités de l'organisme

Le corps humain est entièrement limité par le revêtement cutané (la peau) qui constitue une interface fondamentale entre l'organisme (« monde intérieur ») et le milieu extérieur (« monde extérieur »). A l'intérieur du corps, existent de nombreuses cavités de plusieurs types : les unes représentent des prolongements du monde extérieur à l'intérieur du corps (par exemple, les voies aériennes, le tube digestif, les voies urinaires et les voies génitales), le revêtement de ces cavités s'appelle une *muqueuse* ; les autres sont entièrement closes et correspondent soit aux cavités cardio-vasculaires (dont le revêtement s'intitule *endocarde* pour le cœur et *intima* pour les vaisseaux), soit aux cavités cœlomiques (cavités pleurales, péritonéale et péricardique) dont le revêtement porte le nom de *séreuse*.
Tous ces ensembles tissulaires qui bordent la surface externe du corps et ses cavités intérieures ont en commun d'être constitués par **un épithélium de revêtement reposant par l'intermédiaire de sa membrane basale sur une couche de tissu conjonctif sous-jacent**. A chaque type de localisation s'associe une terminologie différente :

— l'épithélium de la peau s'appelle l'*épiderme* et le tissu conjonctif sous-jacent le *derme*,
— l'épithélium de l'*endocarde* du cœur et de l'*intima* des vaisseaux s'appelle un endothélium et le tissu conjonctif sous-jacent la *couche sous-endothéliale*,

— l'épithélium d'une *séreuse* s'appelle un *mésothélium* et le tissu conjonctif sous-jacent la *couche sous-mésothéliale*,
— les muqueuses sont constituées d'un épithélium de revêtement reposant sur du tissu conjonctif qui prend le nom de *chorion*.

3.2.2 Les épithéliums de revêtement présentent des différenciations apicales

3.2.2.1 Le plateau strié et la bordure en brosse sont caractéristiques des entérocytes et des cellules du tube contourné proximal du rein

Le **plateau strié**, situé au pôle apical des entérocytes de l'épithélium intestinal, est constitué par un grand nombre de microvillosités rectilignes de même calibre (0,1 µm), de même longueur (1 à 2 µm), disposées parallèlement de façon très ordonnée. A la face externe de leur membrane plasmique, le feutrage du glycocalyx est bien visible en ME. Ce dispositif augmente considérablement la surface membranaire du pôle apical de la cellule et, de ce fait, joue un rôle considérable dans les phénomènes d'absorption. Les microvillosités du plateau strié contiennent en leur centre un important faisceau de microfilaments parallèles d'actine maintenus ensemble par les protéines de formation du faisceau d'actine, principalement la fimbrine et surtout la villine.

Les termes de plateau strié et de bordure en brosse sont utilisés indifféremment dans la littérature de langue anglaise, mais les auteurs français réservent le terme de **bordure en brosse** aux arrangements où les microvillosités sont habituellement plus longues et moins régulièrement disposées que dans le plateau strié. La fonction d'absorption est analogue à celle du plateau strié. Les cellules à bordure en brosse les plus typiques sont celles du tube contourné proximal du rein.

3.2.2.2 Les stéréocils correspondent à des microvillosités longues et flexueuses

Dans les stéréocils, les microfilaments centraux ne sont pas organisés. Ainsi, les stéréocils, parallèles à leur base, deviennent très sinueux et entremêlés à leur extrémité distale. Les cellules à stéréocils les plus typiques sont celles du canal épididymaire et du canal déférent.

3.2.2.3 Les cils vibratiles permettent à certains épithéliums de mettre en mouvement les éléments du contenu de la cavité qu'ils bordent

Les cils sont surtout présents au niveau de l'épithélium des voies respiratoires et de l'épithélium de certains segments des voies génitales (trompes utérines chez la femme). L'appareil ciliaire comprend trois éléments : 1) **le cil proprement dit**, expansion cytoplasmique en doigt de gant limitée par la membrane plasmique de la cellule et contenant 9 paires de microtubules périphériques et une



paire de microtubules centraux, entourés d'une gaine ; on décrit de plus, les bras de dynéine (externes et internes) qui portent l'activité ATPasique indispensable au battement ciliaire, les liens de nexine et les ponts radiaires ; 2) **le corpuscule basal**, qui dérive des centrioles, avec ses 9 triplets de tubules périphériques sans tubules centraux ; 3) **la racine ciliaire**, reliant la base du corpuscule basal au cytosquelette.
On peut rapprocher des cellules ciliées les **cellules sensorielles** (olfactives, vestibulaires, auditives, photorécepteurs rétiniens) dont le pôle apical est le siège de dérivés ciliaires plus ou moins sophistiqués qui témoignent de la double valeur originelle du cil (moteur et sensitif).

3.2.2.4 Les sécrétions polarisées des cellules des épithéliums de revêtement sont le plus souvent exocrines

Certaines cellules des épithéliums de revêtement ont une fonction glandulaire exocrines et se caractérisent morphologiquement par la présence de vésicules de sécrétion accumulées à leur pôle apical. Il s'agit habituellement de cellules glandulaires exocrines (muqueuses ou séreuses) isolées (glande unicellulaire) ou groupées (glande intra-épithéliale, épithélium sécrétoire).
On doit également signaler la présence, dans certains épithéliums (du tube digestif, par exemple), de cellules glandulaires endocrines (cellules dites neuroendocrines) (voir plus loin).

3.2.2.5 La membrane plasmique du pôle apical des cellules de l'urothélium est asymétrique

L'urothélium (épithélium des voies urinaires excrétrices, c'est-à-dire des uretères et de la vessie) présente une différenciation très particulière au de la membrane plasmique du pôle apical de ses cellules les plus superficielles. Cette **membrane est dite asymétrique** car l'épaisseur de son feuillet externe est proche du double de celle de son feuillet interne. Les principales protéines du feuillet externe sont les **uroplakines** qui ont de 1 à 4 domaines transmembranaires et un domaine extra-cellulaire beaucoup plus important que leur domaine cytoplasmique qui est très réduit. Cette membrane asymétrique autoriserait l'étirement et la stabilisation de la surface cellulaire, probablement grâce à des interactions avec le cytosquelette sous-jacent. Ce dispositif permet ainsi d'éviter la rupture de la membrane pendant la phase de remplissage de la vessie.

3.2.3 Les épithéliums de revêtement ne contiennent aucun capillaire sanguin ou lymphatique

Les épithéliums étant dépourvus de capillaires sanguins, leur nutrition est assurée par les capillaires du tissu conjonctif sur lequel ils reposent ; les échanges se font à travers la MB.

3.2.4 La classification des épithéliums de revêtement fait appel à trois critères : la forme des cellules, le nombre des



couches cellulaires et le type de différenciation des cellules qui le composent

3.2.4.1 Selon la forme des cellules superficielles

On distingue les épithéliums pavimenteux (les cellules les plus superficielles sont aplaties, plus larges que hautes), cubiques (les cellules les plus superficielles sont aussi larges que hautes) et prismatiques - ou cylindriques - (les cellules les plus superficielles sont plus hautes que larges).

3.2.4.2 Selon le nombre de couches de cellules

On distingue les épithéliums simples (ne possédant qu'une seule couche de cellules), stratifiés (possédant plusieurs couches de cellules) et pseudo-stratifiés (paraîssant présenter plusieurs couches de cellules, mais en réalité le pôle basal de toutes les cellules repose sur la membrane basale).

3.2.4.3 Selon les spécialisations fonctionnelles et les différenciations qui les sous-tendent

On distingue des épithéliums de protection (mécanique ou chimique), d'échanges, d'absorption ou d'excrétion, de mouvements, de réception sensorielle, de sécrétion, etc.

3.2.4.4 Certains épithéliums particuliers échappent à cette classification

C'est le cas de l'épithélium interne de la capsule de Bowmann du glomérule rénal, de l'épithélium des tubes séminifères du testicule, de l'épithélium des voies urinaires excrétrices (dit épithélium polymorphe ou urothélium, cf. section 3.2.2.5 page 47).

3.2.4.5 Quelques exemples d'épithéliums de revêtement

- **L'épiderme** : pavimenteux stratifié kératinisé, de protection et de réception sensorielle
- **L'épithélium œsophagien** : pavimenteux stratifié non kératinisé, de protection mécanique
- **L'épithélium gastrique** : prismatique simple à cellules à pôle muqueux fermé, épithélium sécrétoire de protection chimique
- **L'épithélium intestinal** : prismatique simple avec entérocytes à plateau strié et cellules muqueuses caliciformes, d'absorption
- **L'épithélium respiratoire** : primatique pseudo-stratifié, cilié avec cellules muqueuses caliciformes, de mouvement
- **L'épithélium des trompes utérines** : prismatique simple cilié, avec des cellules glandulaires, de mouvement
- **L'endothélium des capillaires** : pavimenteux simple, d'échanges



3.3 Les épithéliums glandulaires

Comme les épithéliums de revêtement, les épithéliums glandulaires sont faits de cellules épithéliales étroitement juxtaposées et jointives. Mais leurs cellules se caractérisent par 2 points essentiels : 1) elles sont spécialisées dans la sécrétion et 2) sauf exceptions, elles sont groupées en amas de forme et de volume variés.

3.3.1 La sécrétion est un phénomène cellulaire très général

Le concept de *sécrétion* renvoie à l'idée qu'une cellule exporte hors de son cytoplasme des molécules qu'elle a synthétisées. Il existe 2 voies intra-cellulaires de sécrétion : la voie constitutive et la voie régulée.

3.3.1.1 La voie de sécrétion constitutive est commune à toutes les cellules de l'organisme

Elle est caractérisée par un flux constant de vésicules de transport qui partent de la face *trans* du réseau de Golgi et gagnent la membrane plasmique avec laquelle elles fusionnent par exocytose. La membrane de ces vésicules de transport s'incorpore à la membrane plasmique dont elles assurent le renouvellement en lui apportant de nouveaux constituants protéiques et lipidiques, tandis que le contenu vésiculaire fait de protéines solubles (protéoglycanes et glycoprotéines de la MEC, enzymes et/ou molécules de signalisation, notamment cytokines et facteurs de croissance) est déversé de façon continue dans l'espace extra-cellulaire.

3.3.1.2 La voie de sécrétion régulée est propre aux cellules sécrétrices

On donne le nom de **cellules sécrétrices** aux cellules spécialisées dans l'activité sécrétoire. Elles peuvent appartenir aux différentes familles tissulaires : cellules des tissus conjonctifs et/ou populations cellulaires libres, cellules musculaires (cellules myo-endocrines, cellules myo-épithélioïdes), cellules du tissu nerveux (neurones), cellules épithéliales.
On appelle **cellules glandulaires**, les cellules sécrétrices de nature épithéliale. Ces cellules glandulaires peuvent être isolées dans un épithélium de revêtement (cellules muqueuses caliciformes, cellules neuroendocrines), ou groupées en amas plus ou moins volumineux qui portent le nom de **glandes** où les cellules sont étroitement juxtaposées et jointives, formant des **épithéliums glandulaires**.
Alors que la sécrétion constitutive est continue, la sécrétion régulée est déclenchée par un signal. Sauf exceptions (comme par exemple les cellules sécrétrices de stéroïdes), le produit de sécrétion est stocké dans des **vésicules de sécrétion** issues du Golgi. Le signal, en général une hormone ou un neurotransmetteur, qui s'associe à son récepteur au niveau de la cellule sécrétrice, déclenche une cascade d'événements intracellulaires dont une augmentation du Ca^{++} cytosolique qui entraîne la libération du produit de sécrétion, le plus souvent par exocytose.



3.3.1.3 Les mécanismes moléculaires de l'exocytose sont ubiquitaires

Initialement élucidés dans les cellules nerveuses au niveau des synapses, les mécanismes moléculaires de l'exocytose semblent communs aux différentes cellules sécrétrices. La fusion des vésicules de sécrétion avec la membrane est basée sur une interaction entre des protéines d'ancrage à la membrane et des facteurs moléculaires solubles facilitant la fusion, correspondant à des familles de protéines conservées au cours de l'évolution.
Les facteurs moléculaires solubles correspondent au NSF (N-ethylmaleimide-sensitive factor) et aux SNAPs (soluble NSF attachment proteins). Au cours de la fusion vésiculaire, les SNAPs interagissent avec les SNAREs (SNAP receptors) : les v-SNAREs sont présentes sur la membrane de toutes les vésicules et les t-SNAREs sur la membrane cytoplasmique où survient la fusion. Les v-SNAREs correspondent aux isoformes de la synaptobrévine et les t-SNAREs à la syntaxine et à la famille des protéines SNAP25 (25 kDa synaptosome-associated protein). L'assemblage du complexe SNAREs permet la fusion de la membrane de la vésicule de sécrétion avec la membrane plasmique et le produit de sécrétion est déversé dans le milieu extra-cellulaire. Le signal déclenchant l'exocytose varie selon les cellules et peut dépendre du calcium intracellulaire, du GTP ou de l'AMPc.

3.3.2 Les glandes sont des groupements organisés de cellules glandulaires

3.3.2.1 Pendant l'histogénèse, les épithéliums glandulaires se forment à partir des épithéliums de revêtement

Ainsi, par exemple, les glandes sudoripares, sébacées et mammaires se forment à partir de l'ectoderme de surface ; les glandes digestives se différencient à partir de l'épithélium d'origine endodermique de l'intestin primitif ; les corticosurrénales naissent de l'épithélium cœlomique d'origine mésodermique.

3.3.2.2 Dans les glandes, les cellules glandulaires sont étroitement associées à du tissu conjonctif richement vascularisé

Les glandes peuvent constituer des organes identifiables à l'échelle macroscopique (comme l'hypophyse, la thyroïde, les parotides, les glandes mammaires, le pancréas, le foie, etc.) ou identifiables seulement à l'échelle microscopique dans la paroi d'organes creux (glandes œsophagiennes, gastriques, intestinales, trachéales, etc.).

3.3.2.3 Les 3 grandes variétés de glandes

Lorsque le produit de sécrétion est destiné à sortir de l'organisme, on parle de **glandes exocrines**



(ou glandes à sécrétion externe) ; s'il est destiné à rester à l'intérieur de l'organisme, on parle de **glandes endocrines** (ou glandes à sécrétion interne).
Les **glandes amphicrines** sont à la fois exocrines et endocrines, qu'elles soient composées d'un seul type cellulaire exerçant les deux fonctions (comme la cellule hépatique dans le foie) ou qu'elles contiennent des cellules exocrines et des cellules endocrines (comme le pancréas, avec les acinus séreux exocrines et les cellules endocrines des îlots de Langerhans).

3.3.3 Les glandes exocrines déversent leur produit de sécrétion dans le milieu extérieur

3.3.3.1 Sauf exceptions, les glandes exocrines comportent une portion sécrétrice et un canal excréteur

- **La description morphologique de ces glandes tient compte des caractéristiques des portions sécrétrices et des canaux excréteurs**. Le produit de sécrétion est déversé dans le milieu extérieur ou dans une cavité de l'organisme en continuité avec le milieu extérieur, le plus souvent par un **canal excréteur**.
  Ainsi, peut-on distinguer les glandes simples (canal excréteur unique) ou composées (canal excréteur ramifié), les glandes tubuleuses (portion sécrétrice en forme de tube allongé), acineuses (portion sécrétrice en forme de petite sphère à lumière réduite) ou alvéolaires (portion sécrétrice en forme de sac arrondi à lumière importante). Une telle classification est évidemment trop rigide et tous les intermédiaires sont possibles, d'où les qualificatifs de tubulo-acineux ou tubulo-alvéolaire. Portions sécrétrices (ou unités sécrétantes) et canaux excréteurs sont enveloppés par un stroma de tissu conjonctif contenant de nombreux capillaires sanguins ; dans les glandes composées, le stroma délimite des lobules.
- **Il existe quelques exceptions où le canal excréteur fait défaut**. Le produit de sécrétion de la glande est alors directement déversé dans le milieu extérieur ou dans une cavité en continuité avec lui. Il s'agit de cellules glandulaires situées dans un épithélium de revêtement (comme les cellules muqueuses caliciformes réparties dans l'épithélium intestinal), de glandes intra-épithéliales (comme dans l'épithélium urétral) ou d'un véritable épithélium sécrétoire (comme l'épithélium gastrique).

3.3.3.2 Les cellules exocrines sécrètent des protéines enzymatiques, des mucus ou des produits complexes

- **Les cellules exocrines sécrétant des protéines enzymatiques** (trypsine, amylase, pepsine, etc.) **correspondent aux cellules dites « séreuses »** (respectivement, cellules acineuses du pancréas, cellules parotidiennes, cellules principales de l'estomac, etc.). Elles se caractérisent par le développement des organites impliqués dans la synthèse et l'exportation des protéines (nucléole volumineux, réticulum endoplasmique granulaire très développé, appareil de Golgi important, présence de vésicules de sécrétion).
- **Les cellules exocrines sécrétant des mucus correspondent aux cellules dites**



« muqueuses »(cellules caliciformes, cellules à pôle muqueux fermé de l'épithélium gastrique, cellules de très nombreuses glandes du tube digestif, de l'arbre trachéo-bronchique et du tractus uro-génital, etc.). Les mucus sont des produits visqueux riches en glycosaminoglycanes et/ou en protéoglycanes. Les processus cytophysiologiques sont analogues à ceux des cellules exocrines sécrétant des protéines. Habituellement, l'abondance des vésicules de sécrétion de mucus fait qu'en microscopie optique la cellule muqueuse a un aspect « clair » qui s'oppose à l'aspect « sombre » des cellules séreuses.

- A côté des glandes séreuses et des glandes muqueuses, très largement distribuées dans l'organisme, il existe un certain nombre de **glandes dont le produit de sécrétion n'est ni une protéine ni du mucus** mais des produits complexes pouvant contenir des lipides (comme le sébum, le lait, la bile, etc.) ou encore des ions H^+ (comme les cellules bordantes des glandes fundiques de l'estomac) (cf. tableau).

Glandes exocrines	**Sécrétions externes**
— Glandes sudoripares	— Sueur
— Glandes sébacées	— Sébum
— Glandes lacrymales	— Larmes
— Glandes mammaires	— Lait
— Glandes salivaires	— Salive
— Foie	— Bile
— Estomac	— Suc gastrique
— Pancréas exocrine	— Suc pancréatique
— etc.	— etc.

- **Selon la façon dont le produit de sécrétion est déversé à l'extérieur de la cellule glandulaire, on distingue classiquement plusieurs types de glandes exocrines.**
  L'extrusion du produit de sécrétion s'effectue le plus souvent par le mécanisme général d'exocytose (glandes dites *mérocrines*). Seules, certaines glandes cutanées font exception :

  1. Les glandes sébacées sont dites *holocrines* : les cellules sont éliminées avec leur produit de sécrétion lipidique, le sébum, qui remplit entièrement leur cytoplasme ;
  2. Les glandes mammaires et certaines glandes sudoripares sont dites *apocrines* : le produit de sécrétion est éliminé avec la couronne de cytoplasme qui les entoure et qui se détache du reste de la cellule. C'est aussi le cas du composant lipidique de la sécrétion lactée des glandes mammaires et du produit de sécrétion des glandes sudoripares apocrines qui siègent dans les creux axillaires et dans la région des organes génitaux externes.



3.3.4 Les glandes endocrines déversent dans le sang des hormones qui agissent à distance sur les récepteurs spécifiques des organes-cibles

Glandes endocrines	Hormones
— Glande thyroïde	— Hormones thyroïdiennes (T3, T4) — Calcitonine
— Glandes parathyroïdes	— Parathormone (PTH)
— Glandes surrénales	
— médullosurrénale	— Adrénaline, noradrénaline
— corticosurrénale	— Minéralocorticoïdes — Glucocorticoïdes (cortisol) — Androgènes
— Pancréas	— Insuline — Glucagon
— Ovaires	— Oestrogènes — Progestérone
— Testicules	— Testostérone
— Hypothalamus	— (cf Tableau suivant)
— Adéno-hypophyse	— (cf Tableau suivant)
— etc.	— etc.

Le plus souvent, les cellules glandulaires se disposent en travées, en cordons ou îlots dans un stroma conjonctif contenant de nombreux capillaires sanguins de type fenêtré. La disposition des cellules glandulaires en follicules est propre à la thyroïde.
Le produit de sécrétion, qui prend le nom d'*hormone*, passe dans la circulation sanguine pour aller agir en tant que signal sur une cellule-cible située plus ou moins loin.

3.3.4.1 Les cellules qui sécrètent des hormones hydrosolubles

Elles ont les mêmes caractéristiques morphologiques que les cellules exocrines sécrétant des protéines. En ME, les vésicules de sécrétion des cellules sécrétrices d'amines biogènes se distinguent toutefois par leur aspect de grains denses entourés d'un halo clair (vésicules à cœur dense).
Les hormones hydrophiles sont soit des **peptides, polypeptides et protéines**, soit des petites molécules chargées ou **amines biogènes** (adrénaline, noradrénaline, mélatonine...). Les récepteurs de ces hormones sont localisés dans la membrane plasmique des cellules-cibles et sont couplés à des systèmes de transduction tels que les protéines G ou les tyrosines-kinases qui activent à leur tour d'autres enzymes ou des complexes multiprotéiques.



3.3.4.2 Les cellules qui sécrètent des hormones hydrophobes

Les hormones hydrophobes diffusent librement à travers la membrane plasmique et se lient à des récepteurs intranucléaires. Il s'agit *des hormones stéroïdiennes* (œstrogènes, progestérone, testostérone, cortico-stéroïdes, etc.), de *l'hormone thyroïdienne*, de la *vitamine D* et de l'*acide rétinoïque* (métabolite de la vitamine A). Une fois activés, les récepteurs nucléaires se lient à l'ADN et modulent spécifiquement la transcription de certains gènes dans la cellule cible.
Les cellules endocrines sécrétrices d'hormones stéroïdes se caractérisent essentiellement par : 1) un réticulum endoplasmique lisse abondant ; 2) des mitochondries très nombreuses et, pour beaucoup d'entre elles, à crêtes tubulaires (et non lamellaires comme dans la plupart des autres types de cellules) ; 3) des vacuoles lipidiques (liposomes). En MO, l'utilisation de solvants des graisses dans la préparation des coupes vide ces vacuoles de leur contenu lipidique et confère aux cellules un aspect spongieux qui leur a fait donner le nom de spongiocytes. Les enzymes permettant la synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol sont principalement localisées dans les mitochondries et dans le réticulum endoplasmique lisse. Les hormones stéroïdes ne sont jamais stockées sous forme d'hormones actives, la stimulation cellulaire entraînant la modification enzymatique de leur précurseurs et leur synthèse. Il n'y a pas de vésicules de sécrétion (les liposomes ne sont pas des vésicules de sécrétion mais représentent les réserves d'esters de cholestérol) et pas d'exocytose (l'extrusion se fait par diffusion à travers la membrane plasmique et ne donne pas lieu à des phénomènes morphologiquement observables).

3.3.4.3 Les neurones neurosécrétoires sécrètent des neurohormones

Bien que constitué de cellules du système nerveux central et non de cellules épithéliales glandulaires, l'hypothalamus a néanmoins une fonction endocrine, due à la présence de neurones neurosécrétoires. Ces neurones particuliers qui siègent dans l'hypothalamus se répartissent en deux groupes : 1) certains *neurones de l'hypothalamus latéral* sécrètent des *neuro-hormones hypophysiotropes* qui, par voie sanguine, stimulent (libérines ou « Releasing Hormones ») ou freinent (statines ou « Inhibiting Factors ») la sécrétion des hormones adéno-hypophysaires par les cellules glandulaires endocrines de l'adénohypophyse (cf. tableau) ; 2) les *neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires* sécrètent les *hormones dites post-hypophysaires* (ocytocine et vasopressine - ou hormone antidiurétique ou ADH), déversées dans la circulation au niveau de la post-hypophyse.

Hormones adéno-hypophysaires	**Neuro-hormones hypothalamiques hypophysiotropes**	
	Libérines	**Statines**
— ACTH	— Corticolibérine	
— TSH	— Thyrolibérine	
— FSH et LH	— Gonadolibérine (GnRH)	
— GH	— Somatolibérine	Somatostatine
— Prolactine	— Prolactolibérine	Prolactostatine (PIF)

ACTH = hormone corticotrope



TSH = hormone thyréotrope
FSH et LH = hormones gonadotropes (folliculostimulante et lutéinisante)
GH = Growth Hormone = Hormone de croissance = STH = Somathormone
GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone
PIF = Prolactin Inhibiting Factor

3.3.4.4 Les cellules neuroendocrines forment un *système endocrinien diffus* sécrétant de nombreux neuropeptides et des amines biogènes

Les cellules neuroendocrines (cellules NE), dites aussi cellules argentaffines ou entérochromaffines, sont dispersées principalement dans les épithéliums de revêtement digestifs et respiratoires et dans les glandes digestives. Les cellules de Merkel des épithéliums malpighiens cutanéo-muqueux et les cellules des paraganglions (médullo-surrénales, corpuscules carotidiens, etc.) sont également des cellules NE. Les cellules NE sécrètent de nombreux neuropeptides et des amines biogènes (noradrénaline, adrénaline, dopamine et/ou sérotonine). La sécrétion se fait dans le milieu extracellulaire et l'action s'exerce loco-régionalement sur les cellules NE elles-mêmes et/ou sur les cellules voisines (sécrétion auto/paracrine) ; une action endocrine est également possible. En ME, les vésicules de sécrétion apparaissent comme des grains denses entourés d'un halo clair cerné par une membrane *(vésicules à cœur dense)*. Les immunomarqueurs des neurones sont positifs dans les cellules NE, mais seuls les immunomarquages avec les anticorps spécifiques dirigés contre les différents peptides et/ou amines sécrétés par chacune des variétés de cellules NE permettent de les caractériser précisément.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 4

Les tissus conjonctifs. Les tissus adipeux

4.1 Les tissus conjonctifs sont constitués de cellules séparées par de la MEC

Cette définition est suffisamment large pour rendre compte des divers aspects retenus par cette classification : la MEC peut être souple et fibreuse (tissus conjonctifs lâches, réticulaires, denses, élastiques) ou très cellulaire (tissu adipeux) ou bien solide (cartilage) ou même solide et minéralisée (tissu osseux).

4.2 Le tissu conjonctif lâche

Le tissu conjonctif lâche (ou tissu conjonctivo-vasculaire) se caractérise par la présence entre ses cellules d'une très abondante matrice extra-cellulaire (MEC).
Dans cette MEC, l'histologie classique distinguait des fibres (collagènes, élastiques et de réticuline) et une substance fondamentale (microscopiquement amorphe).

4.2.1 Les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif

Les fibroblastes (ou fibrocytes) sont des cellules fusiformes ou étoilées possédant de longs prolongements cytoplasmiques. Ils proviennent d'une cellule-souche mésenchymateuse multipotente qui est également à l'origine des adipoblastes, des chondroblastes, des ostéoblastes et des myoblastes. En MO, leur cytoplasme est peu visible et seul leur noyau, ovoïde, allongé, avec un ou deux nucléoles, est bien visible. En ME, on y décèle tous les organites cellulaires habituels et surtout, dans les fibroblastes en pleine activité, les organites impliqués dans la synthèse des protéines. Le phé-

notype des fibroblastes est modulable en fonction de leur degré d'activation (par exemple, transformation en myofibroblaste). Les fibroblastes synthétisent les macromolécules protéiques et polysaccharidiques de la MEC du tissu conjonctif. Les fibroblastes sont aussi capables de sécréter de nombreuses autres molécules (cytokines, facteurs de croissance, enzymes) et jouent un rôle important dans les processus de réparation tissulaire ou dans l'entretien des réactions inflammatoires.

4.2.2 Le tissu conjonctif lâche est très répandu dans l'organisme

On en trouve, notamment sous la peau (tissu conjonctif sous-cutané), entre les masses musculaires, dans le chorion et la sous-muqueuse du tube digestif, dans le chorion des voies respiratoires, des voies génitales et urinaires, dans l'adventice des vaisseaux, sous l'épithélium des séreuses, dans de nombreux organes pleins (stroma conjonctif). Le terme de *parenchyme* désigne le tissu propre d'un viscère plein, alors que le terme de *stroma* désigne le tissu conjonctif contenant les vaisseaux et nerfs destinés au parenchyme.

4.2.3 Le rôle que joue le tissu conjonctif lâche dans l'organisme est important et complexe

Ainsi, le tissu conjonctif possède un rôle de **soutien** et d'emballage des tissus et organes ; il assure le **passage** de nombreuses substances entre le sang et les tissus ; siège des cellules libres du système immunitaire (lymphocytes et plasmocytes, monocytes et macrophages, granulocytes, mastocytes), il joue un rôle majeur dans les **réactions inflammatoires** et dans les **phénomènes immunitaires** ainsi que dans les processus de cicatrisation (par prolifération des fibroblastes et production des macromolécules de la MEC).

4.3 Le tissu réticulaire

Le tissu réticulaire (ou réticulé) correspond au tissu conjonctif qui constitue le stroma des organes hématopoïétiques et lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse), du foie et du rein ; sa charpente collagène, principalement faite de collagène de type III, peut être visualisée en MO après coloration argentique sous la forme d'un réseau de fines fibres colorées en noir, dites fibres de réticuline. En ME, le collagène III apparaît sous forme de fins microfilaments apériodiques, dispersés dans une matrice riche en protéoglycanes.



4.4 Les tissus conjonctifs denses

Les tissus conjonctifs riches en fibres, pauvres en cellules et en substance fondamentale, ont une fonction essentiellement mécanique.

4.4.1 Les tissus conjonctifs fibreux denses

Ils contiennent essentiellement des fibres de collagène ; ils se répartissent en deux sous-groupes :

1. es tissus fibreux non orientés (derme, périoste, capsules articulaires, dure-mère, capsules des organes pleins (comme le foie, la rate, les reins, etc) ;
2. les tissus fibreux orientés (unitendus : ligaments et tendons, ou bitendus : aponévroses et stroma de la cornée).

4.4.2 Les tissus élastiques

Les fibres (ou lames) élastiques y prédominent largement, entre de rares fibroblastes ou entre les cellules musculaires lisses (comme dans la média des artères de gros calibre).

4.5 Les tissus adipeux

Il existe deux variétés d'adipocytes (ou cellules adipeuses) - les adipocytes blancs et les adipocytes bruns - et, par voie de conséquence, deux types de tissu adipeux (couramment appelé « graisse ») : le tissu adipeux blanc ou graisse blanche et le tissu adipeux brun ou graisse brune.

4.5.1 La graisse blanche est la plus importante réserve énergétique de l'organisme

4.5.1.1 Les adipocytes blancs renferment une volumineuse vacuole de triglycérides

Les adipocytes de la graisse blanche sont des cellules sphériques, d'un diamètre d'environ une centaine de micromètres voire plus. Leur cytoplasme renferme une volumineuse vacuole lipidique unique (triglycérides), entourée par une mince couronne cytoplasmique contenant un appareil de



Golgi, du réticulum endoplasmique granulaire, du réticulum endoplasmique lisse et des mitochondries.
Du fait du passage dans les solvants des graisses, la vacuole lipidique disparaît sur les préparations standards de MO, après inclusion en paraffine ; pour l'observer, il est nécessaire de faire des coupes à congélation et d'utiliser des colorants des graisses comme l'huile rouge ou les Soudans (noir, par exemple). Le noyau, aplati, est refoulé contre la membrane plasmique. Une fine MB entoure la membrane plasmique.
Les adipocytes blancs peuvent être isolés au sein du tissu conjonctif lâche et dans la moelle osseuse ou être groupés pour constituer le tissu adipeux blanc.

4.5.1.2 Le tissu adipeux blanc représente 15 à 20 % du poids de l'adulte

Dans le tissu adipeux blanc, les adipocytes, tassés les uns contre les autres, prennent une forme polyédrique. Ils sont séparés par des fibres de réticuline et de très nombreux capillaires sanguins ainsi que par des fibres nerveuses amyéliniques représentant des fibres sympathiques noradrénergiques. Les adipocytes sont groupés en petits lobules, visibles à l'œil nu, séparés par de fines cloisons conjonctives contenant des fibroblastes, des macrophages, des mastocytes et des fibrilles de collagène. Le tissu adipeux blanc est principalement localisé dans : 1) le pannicule adipeux sous-cutané, diffus et régulier chez le fœtus et le nouveau-né, prédominant sur la nuque et les épaules chez l'homme, sur la poitrine, les hanches, les cuisses et les fesses chez la femme ; 2) les régions profondes, comme le mésentère, les épiploons, les régions rétropéritonéales ; 3) les orbites, les paumes et face palmaire des doigts, les plantes et face plantaire des orteils. Les deux premières localisations correspondent à des réserves énergétiques qui fondent lors du jeûne, alors que la troisième joue un rôle de soutien et de protection mécanique et est peu sensible au jeûne.

4.5.1.3 L'adipocyte blanc assure la synthèse, le stockage et la libération des lipides

La synthèse des lipides (ou lipogénèse) est stimulée par l'insuline.

Cette synthèse s'effectue à partir de différents substrats (triglycérides d'origine alimentaire et glucose). Le glucose pénètre dans l'adipocyte par diffusion facilitée grâce à deux protéines transmembranaires qui servent de transporteurs, GLUT1 et GLUT4. GLUT1 est situé de façon prédominante dans la membrane plasmique, alors que GLUT4 est en majorité situé dans la membrane de vésicules intracytoplasmiques. Dans l'adipocyte, la fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire spécifique stimule la transcription du gène codant pour GLUT4 et la traduction de ses ARN-messagers, et active la translocation vers la membrane plasmique des vésicules dont la membrane contient GLUT4. Les vésicules s'amarrent à la membrane plasmique et fusionnent avec elle. C'est par ce même mécanisme que l'insuline stimule l'entrée du glucose dans la cellule musculaire striée squelettique et dans le cardiomyocyte.

Le stockage des lipides se fait sous forme de triglycérides.

Le tissu adipeux blanc renferme la quasi-totalité des triglycérides stockés dans l'organisme ; il représente, de ce fait, une des plus importantes réserves énergétiques de l'organisme. C'est à cette réserve que l'organisme fait appel lorsque les réserves de gluci-



des sont épuisées (jeûne, efforts physiques, lutte contre le froid, etc.), ou inutilisables (diabète grave).

L'hydrolyse des triglycérides (ou lipolyse), stimulée par les catécholamines, libère dans le sang des acides gras non estérifiés.

La lipolyse est due à l'action de deux lipases présentes dans le cytoplasme des adipocytes et qui sont activés par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline, qu'il s'agisse des hormones médullo-surrénaliennes ou des transmetteurs venus des terminaisons sympathiques). Le récepteur béta-3-adrénergique représente le principal régulateur de la lipolyse adipocytaire aussi bien dans les adipocytes du tissu adipeux blanc que dans ceux du tissu adipeux brun. Ce récepteur de l'adrénaline et de la noradrénaline, principalement exprimé dans les adipocytes (et dans le tube digestif), diffère du récepteur béta-1 (surtout exprimé dans le cœur) et du béta-2 (essentiellement exprimé dans l'arbre bronchique). Les acides gras non estérifiés que les adipocytes libèrent ainsi dans le sang sont utilisables par les autres cellules de l'organisme à des fins énergétiques.

4.5.1.4 L'adipocyte blanc est également une cellule sécrétrice endocrine et auto-paracrine

Les adipocytes, longtemps considérés comme des cellules de stockage des graisses, intervenant comme isolant thermique et mécanique, ont acquis avec la découverte de la leptine, le statut de cellules sécrétrices endocrines, capables de communiquer avec le système nerveux central. Par ailleurs, des études réalisées sur des souris atteintes d'obésité congénitale ont permis de caractériser de nouvelles protéines intervenant dans la régulation des dépenses énergétiques, en particulier au niveau des adipocytes.

L'adipocyte sécrète une hormone, la leptine, produit du gène ob, qui au niveau de l'hypothalamus régule l'appétit.

Chez la souris, la mutation du gène *ob* est responsable, à l'état homozygote, d'une obésité génétique. Ce gène, exprimé dans le tissu adipeux, code pour une protéine synthétisée par les adipocytes et exportée dans le sang pour agir au niveau de récepteurs situés dans certains neurones de l'hypothalamus. Dans l'espèce humaine, le gène homologue du gène *ob* de la souris a été identifié et cloné, et, son produit la leptine (protéine hautement conservée chez les vertébrés) a été caractérisé. La **leptine** se comporte comme une hormone de la satiété, agissant en régulant l'appêtit en fonction de la masse de tissu adipeux, par un rétrocontrôle hypothalamique. Au niveau de cette boucle régulatrice de la prise alimentaire, la leptine active la voie anorexigène (qui coupe la faim) et inhibe la voie orexigène (qui ouvre l'appétit).

Par ailleurs, la leptine jouerait un rôle dans la biologie de la reproduction (maturation sexuelle, fécondité, stérilité).

Les adipocytes sécrètent des cytokines et d'autres molécules.

Les adipocytes sécrètent en particulier du **TNF-alpha** et aussi de l'IL-6 qui limiteraient localement l'entrée des acides gras dans le tissu adipeux. L'adipocyte sécrète également des facteurs angiogéniques (favorisant sa propre vascularisation), des prostaglandines, des œstrogènes, de l'angiotensinogène, des protéines du complément, etc...



4.5.2 La graisse brune est une source de chaleur

4.5.2.1 Surtout abondante chez les mammifères hibernants, la graisse brune est néanmoins présente dans l'espèce humaine

Contrairement aux adipocytes blancs, les adipocytes bruns ont un noyau central et un cytoplasme rempli de nombreuses petites vacuoles lipidiques (la cellule est dite multiloculaire) et de mitochondries. Surtout abondante chez les mammifères hibernants (comme la marmotte), la graisse brune est néanmoins présente dans l'espèce humaine, principalement au début de la vie. Chez le fœtus et le nouveau-né, elle se répartit dans la région interscapulaire, autour des gros vaisseaux (aisselles, cou), autour des reins et du cœur. Chez l'adulte, sa persistance est sujette à discussion.

4.5.2.2 Les mitochondries des adipocytes bruns contiennent une protéine découplante, la thermogénine, qui permet de dissiper l'énergie des oxydations sous forme de chaleur

La graisse brune est impliquée dans la thermogénèse sans frisson et celle induite par l'alimentation. Sa localisation habituelle au contact immédiat des principaux vaisseaux sanguins facilite la diffusion dans tout l'organisme de la chaleur qu'elle produit (calorifère naturel, source de chaleur). La vascularisation et l'innervation sympathique sont richement développées. Chaque adipocyte, porteur de récepteurs béta3-adrénergiques, est au contact d'une terminaison sympathique noradrénergique.

Au lieu d'être couplée à la phosphorylation oxydative, l'énergie libérée par l'oxydation mitochondriale des acides gras a la capacité de se convertir en chaleur. La protéine mitochondriale responsable de ce découplage est la thermogénine ou UCP1 (pour UnCoupling Protein 1). Il existe une étroite corrélation entre le contenu en thermogénine, dont l'expression est contrôlée au niveau transcriptionnel par les catécholamines, et le potentiel thermogénique du tissu. L'adipocyte brun contient de la T4-5' déiodase, enzyme capable de convertir la T4 (tétraiodothyronine) circulante en triiodothyronine, et indispensable pour que la transcription du gène de l'*UCP 1*, et donc la réponse au froid des adipocytes bruns, soit maximale. L'invalidation du gène Ucp 1 conduit à constater que les animaux $Ucp^{-/-}$ sont très sensibles au froid, ne peuvent maintenir leur température à un niveau élevé et que leurs adipocytes bruns accumulent une quantité anormalement élevée de triglycérides, ce qui confirme le rôle essentiel de l'UCP dans la thermogénèse normalement induite par le froid.

Par immunocytochimie ou hybridation *in situ*, il est possible de détecter dans les mitochondries la protéine découplante UCP 1 ou son ARN-m, caractéristiques de l'adipocyte brun ; par contre les enzymes de la phosphorylation sont absents (il n'y a pas de particules élémentaires sur la membrane interne des mitochondries), en effet, il n'y a pas de phosphorylation oxydative : le couplage avec la phosphorylation de l'ADP en ATP ne se fait pas. Par contre, l'oxydation des acides gras est abondante dans ces mitochondries, la consommation d'O_2 est élevée et les cytochrome-oxydases y sont abondantes (ce qui donne la couleur brune à ces adipocytes).



Chapitre 5

Les tissus squelettiques

5.1 Le tissu cartilagineux

5.1.1 Le tissu cartilagineux, communément appelé « cartilage », se caractérise par 5 points essentiels

5.1.1.1 C'est un tissu conjonctif spécialisé de consistance dure

Comme pour le tissu osseux, la consistance du tissu cartilagineux est dure, mais contrairement à l'os, le cartilage n'est pas minéralisé (sauf exception que nous verrons au cours de l'ossification).

5.1.1.2 Il est formé de chondrocytes et de MEC

Le tissu cartilagineux est formé d'un seul type cellulaire, les chondrocytes, répartis dans une MEC abondante et complexe.

Les chondrocytes

Les chondrocytes sont des cellules volumineuses, arrondies, situées dans de petites logettes (ou chondroplastes) qu'elles emplissent complètement à l'état vivant. Ils possèdent de nombreux récepteurs en particulier pour l'hormone de croissance (GH), les vitamines A et D, la parathormone, les glucocorticoïdes et les œstrogènes. Les chondrocytes assurent la synthèse et la dégradation de tous les composants de la MEC cartilagineuse.

La MEC

— **Les molécules de la MEC**

La haute teneur en eau de la MEC (70 à 80 % de son poids) permet la déformabilité des cartilages.

Parmi les différents collagènes présents dans la MEC cartilagineuse, le collagène II est de loin le plus abondant.

Les protéoglycanes sont principalement représentés par l'*aggrécan*, qui donne au cartilage ses propriétés mécaniques de compressibilité et d'élasticité. Les glycosamino-

glycanes (chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate) des protéoglycanes sulfatés sont riches en radicaux acides très hydrophiles, responsables de la teneur en eau et de l'élasticité du cartilage. Ces protéoglycanes sont associés à l'acide hyaluronique et à la COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein).

Enfin, la MEC contient des enzymes protéolytiques permettant la dégradation de la matrice au cours de son renouvellement (métalloprotéinases matricielles et aggrécanases) et de nombreux facteurs de croissance et cytokines produits par les chondrocytes et/ou provenant d'autres cellules (monocytes/macrophages, synoviocytes).

— **Selon la richesse de la MEC en fibres collagènes ou élastiques on distingue 3 variétés histologiques de cartilage.**

  — *le cartilage hyalin*

    Les microfibrilles de collagène, peu abondantes et de petit calibre, disposées en un réseau à mailles larges, ne sont pas visibles en MO, d'où l'aspect amorphe et homogène de la MEC du cartilage hyalin.

  — *le cartilage fibreux (ou fibro-cartilage)*

    Contrairement au précédent, sa MEC contient d'épais faisceaux de fibres de collagène de type I. Ces fibres sont bien visibles par une coloration telle qu'un trichrome qui permet de montrer que les faisceaux sont orientés le long des lignes de force (contraintes mécaniques que subit le tissu).

  — *le cartilage élastique*

    Le cartilage élastique se distingue par une densité cellulaire beaucoup plus importante que les autres types de cartilage et par la présence de nombreuses fibres élastiques (mises en évidence par l'orcéine ou la fuchsine-résorcine). Ces fibres élastiques sont disposées en un réseau tridimensionnel permettant leur déformation et la restitution de leur forme initiale.

Le concept de chondrone

Un chondrone, constitué par un chondrocyte et son microenvironnement péricellulaire, représente l'unité structurale, fonctionnelle et métabolique des cartilages hyalins. Autour du glycocalyx de la membrane plasmique du chondrocyte, se trouve une couche péricellulaire de MEC riche en collagène VI et en collagène IX. Les intégrines situées dans la membrane plasmique des chondrocytes servent de récepteurs pour de nombreuses macromolécules de la MEC et jouent un rôle majeur dans les interactions cellule-MEC et dans la transduction des signaux mécaniques, indispensables à la vie et à la fonction des chondrocytes.

5.1.1.3 Le cartilage est dépourvu de vascularisation et d'innervation

Fait unique par rapport à tous les autres tissus de l'organisme, le tissu cartilagineux est totalement dépourvu de vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que de nerfs.

La plupart des cartilages sont nourris par diffusion à travers la matrice, à partir des capillaires de la couche interne du *périchondre*. Tous les cartilages de l'organisme adulte, à l'exception des cartilages articulaires, sont recouverts de périchondre, tissu conjonctif formé de fibroblastes et d'un réseau dense de fibres de collagène. Contrairement au cartilage, le périchondre est un tissu vascularisé qui joue un rôle dans la nutrition, la croissance et la réparation du cartilage. Les cellules mésenchymateuses de la couche interne du périchondre peuvent se transformer en chondrocytes qui



produisent la matrice. Cette *croissance appositionnelle* (ou périchondrale) s'oppose à la *croissance interstitielle* (rare chez l'adulte) qui se fait par mitoses des chondrocytes. Si les mitoses se font suivant une seule direction, on aboutit à un groupe de chondrocytes disposés en ligne (groupe isogénique axial) ; si les mitoses se succèdent dans des directions diverses, on aboutit à un groupe de chondrocytes disposés circulairement (groupe isogénique coronaire).

5.1.1.4 Le « cartilage » revêt une grande diversité

Sous la dénomination apparemment uniforme de « cartilage », on distingue des cartilages très différents sur le plan topographique, moléculaire et fonctionnelle

les cartilages du système ostéo-articulaire

— Des cartilages *hyalins* font partie des pièces osseuses :

- modèles cartilagineux des ébauches osseuses du squelette fœtal
- cartilages de conjugaison (cf. plus loin)
- cartilages articulaires (cf. plus loin)
- cartilages costaux (au niveau de l'insertion des côtes sur le sternum)

— Des cartilages *fibreux* sont situés au voisinage de pièces osseuses :

- disques intervertébraux
- symphyse pubienne
- ménisques du genou
- insertion du tendon d'Achille

les cartilages de la sphère ORL et des voies aériennes

— cartilages *hyalins* présents au niveau :

- fosses nasales,
- cartilages thyroïde, cricoïde et arythénoïde du larynx,
- anneaux trachéaux et cartilages bronchiques

— cartilages *élastiques* présents au niveau :

- nez,
- pavillon de l'oreille, conduit auditif externe, trompes d'Eustache,
- épiglotte

5.1.1.5 Certains cartilages sont plus concernés que d'autres par la pathologie

Chez l'homme, les cartilages de la sphère ORL et de l'arbre trachéo-bronchique ne font pas vraiment parler d'eux.
Les **fibrocartilages** sont sujets à des pathologies relativement fréquentes (hernies discales, fractures des ménisques).
Par contre, les cartilages articulaires et de croissance présentent un intérêt médical prépondérant.



Les lésions des **cartilages articulaires** sont fréquentes, responsables des *ostéoarthrites*, notamment de la hanche (coxarthrose) ou du genou (gonarthrose). L'absence de périchondre à leur niveau (cf. plus loin) fait qu'en cas d'usure de ce cartilage, les chondrocytes, dont les capacités de division sont faibles chez l'adulte, ne peuvent être remplacés et la réparation du cartilage est impossible.
Les **cartilages de conjugaison**, responsables de la croissance en longueur des os (cf. plus loin) sont le siège de multiples pathologies, en particulier d'origine génétique.

5.1.2 Le cartilage articulaire

Les cartilages articulaires sont localisés électivement au niveau des articulations mobiles. La face articulaire forme l'interface entre les deux pièces osseuses. Ainsi, les cartilages articulaires assurent le jeu et la mobilité de l'articulation. La face opposée à l'articulation (ou face abarticulaire) est enchâssée dans l'os avec une calcification de la MEC cartilagineuse située à l'interface osseuse. Enfin, latéralement, l'articulation est limitée par le tissu synovial.
La disposition des chondrocytes dans ce type de cartilage est particulière. Les cellules superficielles (au voisinage de l'articulation) sont aplaties et parallèles à la surface articulaire ; les cellules profondes sont plus arrondies et prennent une disposition en colonnes perpendiculaires à la surface articulaire.
Les cartilages articulaires empêchent, avec le liquide synovial, le frottement des surfaces osseuses. Le cartilage articulaire doit être rigide mais aussi déformable pour assurer une répartition harmonieuse des pressions qui s'exercent sur l'articulation. La disposition des fibres de collagène II en arcades ou ogives contribue grandement à cette répartition.
Dépourvus de périchondre, les cartilages articulaires se nourrissent essentiellement à partir du liquide synovial, et, pour une part, grâce à des échanges avec l'os sous-chondral.

5.1.3 Le cartilage de conjugaison (ou de croissance)

Les cartilages de conjugaison interviennent, au cours de l'enfance et de l'adolescence, dans la croissance des os longs, donc dans la taille du futur adulte. L'*ossification endochondrale* est un processus complexe imparfaitement connu, intervenant chez le fœtus et tout au long de la croissance. Jusqu'à l'âge adulte, la croissance en longueur des os s'effectue grâce à la prolifération des cartilages de conjugaison suivie d'une ossification endochondrale. Ce type d'ossification s'oppose à l'*ossification de membrane*, beaucoup plus simple, se résumant à la différenciation, au sein d'un tissu conjonctif, d'ostéoblastes à partir de cellules souches mésenchymateuses.

5.1.3.1 Le cartilage de croissance est organisé en colonnes

Le cartilage de croissance est formé de couches successives individualisables en MO.
La zone du cartilage hyalin la plus éloignée du front d'ossification constitue une *réserve de chondrocytes* au repos.
Les cartilages de conjugaison sont fertiles sur leur versant diaphysaire, où se produisent de nom-



breuses mitoses des chondrocytes. La prolifération des chondrocytes permet la formation de colonnes verticales (groupes isogéniques axiaux du *cartilage sérié*). Les chondrocytes de forme arrondie deviennent progressivement de plus en plus aplatis.
Puis, le volume des chondrocytes augmente condidérablement. Cette couche prend le nom de *couche hypertrophique* dans laquelle les chondrocytes synthétisent du collagène spécifique de type X et de la phosphatase alcaline concentrée dans des vésicules matricielles qui sont libérées dans la matrice extra-cellulaire. La phosphatase alcaline permet la libération de phosphate inorganique qui se lie au calcium pour former des cristaux d'hydroxy-apatite, au niveau de la zone de *cartilage calcifié*. Parallèlement, les chondrocytes hypertrophiques dégénèrent et meurent par apoptose.

5.1.3.2 La transition entre le tissu cartilagineux et osseux est abrupte au niveau du front de minéralisation

Dans les chondroplastes laissés vide par l'apoptose des chondrocytes et la phagocytose de leurs restes par des ostéoclastes, des capillaires sanguins venus de l'os sous-chondral pénètrent et amènent des cellules mésenchymateuses indifférenciées issues de la moelle osseuse. Ces cellules se différencient en ostéoblastes ; ces derniers élaborent du tissu osseux qui progressivement remplace le tissu cartilagineux. Ainsi, au fur et à mesure que les cartilages de conjugaison s'accroissent par prolifération des chondrocytes, ils sont remplacés par du tissu osseux.

5.1.3.3 GH et les stéroïdes sexuels agissent sur la croissance des os

Pendant toute la période de croissance staturale post-natale, la croissance en longueur des os longs est sous la dépendance de facteurs hormonaux agissant sur les cartilages de conjugaison, au premier rang desquels se situent **IGF1** (dont l'hormone de croissance **GH** stimule la production par le foie) et les stéroïdes sexuels, **androgènes et œstrogènes**, ce qui explique la poussée de croissance au moment de la puberté. Quand tous les cartilages de conjugaison ont été remplacés par du tissu osseux et qu'il ne reste plus de chondrocytes susceptibles de se diviser, la croissance en longueur des os longs est terminée et la taille définitive de l'individu est atteinte.

5.1.3.4 Le contrôle moléculaire de l'ossification endochondrale commence à être connu

La squelettogénèse des vertébrés requiert une transition coordonnée entre la chondrogénèse et l'ostéogénèse. Les chondrocytes hypertrophiques du cartilage de conjugaison jouent un rôle central dans cette transition.
Différents facteurs de transcription déclenchent la différenciation des chondrocytes du cartilage sérié en chondrocytes hypertrophiques-sécréteurs d'**indian hedgehog** (ihh). Ihh agit sur les cellules ostéoprogénitrices et déclenche leur différenciation en ostéoblastes. En rétro-action, Ihh induit également la sécrétion par les chondrocytes de **PTHrP** (Parathormone-related peptide) qui stimule la prolifération des chondrocytes du cartilage sérié et inhibe leur différenciation en chondrocytes hypertrophiques.
Les chondrocytes hypertrophiques sécrètent également du **VEGF** qui promeut la néoangiogénèse.



Les vaisseaux sanguins envahissent le cartilage hypertrophique et permettent à des phagocytes d'accéder aux chondrocytes hypertrophiques morts d'apoptose pour éliminer les restes. Les ostéoblastes peuvent alors venir déposer de la MEC osseuse le long des travées résiduelles de cartilage calcifié.

5.2 Le tissu osseux

Le tissu osseux, comme le tissu cartilagineux, est un « tissu squelettique », tissu conjonctif spécialisé, caractérisé par la nature solide de la MEC. La matrice osseuse a la particularité de se calcifier, ce qui la rend opaque aux rayons X et permet l'étude des os par radiographie.
Le squelette a 3 fonctions. 1) **Fonction mécanique** : le tissu osseux est un des tissus les plus résistants de l'organisme, capable de supporter des contraintes mécaniques, donnant à l'os son rôle de soutien du corps et de protection des organes. 2) **Fonction métabolique** : le tissu osseux est un tissu dynamique, constamment remodelé sous l'effet des pressions mécaniques, entraînant la libération ou le stockage de sels minéraux, et assurant ainsi dans une large mesure (conjointement avec l'intestin et les reins) le contrôle du métabolisme phosphocalcique. 3) F**onction hématopoiétique** : les os renferment dans leurs espaces médullaires, la moelle hématopoïétique, dont les cellules souches, à l'origine des 3 lignées de globules du sang, se trouvent au voisinage des cellules osseuses. Les *cellules stromales de la moelle osseuse* fournissent un support structural et fonctionnel aux cellules hématopoiétiques. Certaines d'entre elles sont des cellules-souches multipotentes susceptibles de se différencier dans de multiples lignages différents (fibroblastes, chondrocytes, ostéoblastes, adipocytes…).

5.2.1 Le tissu osseux contient 4 types de cellules

Les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes sont les cellules ostéoformatrices. Les ostéoclastes sont ostéorésorbants.
Les ostéoblastes, les ostéoclastes et les cellules bordantes de l'os se trouvent à la surface des plages de tissu osseux, alors que les ostéocytes sont situés à l'intérieur de la matrice osseuse.
Contrairement aux cellules ostéoformatrices qui dérivent de cellules-souches mésenchymateuses pluripotentes, les ostéoclastes dérivent de la lignée hématopoïétique monocytaire (cellule-souche hématopoïétique CFU-M).

5.2.1.1 Les ostéoblastes

Ce sont des cellules ostéoformatrices cubiques situées à la surface externe et interne du tissu osseux en croissance. Ils sont reliés entre eux et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes. Leur membrane plasmique renferme en abondance de la *phosphatase alcaline*. Les ostéoblastes élaborent les constituants organiques de la MEC ; de ce fait, leur cytoplasme est riche en organites impliqués dans la synthèse protéique (réticulum endoplasmique granulaire abondant, appareil de Golgi volumineux). Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon 3 voies : 1) transformation en



ostéocytes en s'entourant complètement de MEC, 2) mise au repos sous la forme de cellules bordantes tapissant les surfaces osseuses ou 3) mort par apoptose.

5.2.1.2 Les ostéocytes

Ce sont des ostéoblastes différenciés, incapables de se diviser, entièrement entourés par la MEC osseuse minéralisée. Les ostéocytes siègent dans des logettes (ostéoplastes) d'où partent des canalicules anastomosés contennant leurs prolongements cytoplasmiques, fins, nombreux, plus ou moins longs, reliés entre eux par des jonctions communicantes. Leur corps cellulaire est de plus petite taille que celui des ostéoblastes, fusiforme, possédant moins d'organites que les ostéoblastes. Les ostéocytes, avec des capacités de synthèse et de résorption limitées, participent au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la calcémie.

5.2.1.3 Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des **ostéoblastes au repos**, susceptibles, s'ils sont sollicités, de redevenir des ostéoblastes actifs. Elles revêtent les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse. Ce sont des cellules aplaties et allongées, possédant peu d'organites et reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes.

5.2.1.4 Les ostéoclastes

Ce sont des cellules post-mitotiques, très volumineuses, de 20 à 100 µm de diamètre, plurinucléées, hautement mobiles, capable de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre. Lorsqu'il est activé, l'ostéoclaste, cellule ostéorésorbante, développe son appareil lysosomal et se polarise fortement ; sa membrane plasmique se différencie en deux domaines séparés par un anneau étanche de jonctions cellule-MEC : un domaine apical qui développe une *bordure en brosse* au contact de la surface osseuse et un domaine basolatéral situé à l'opposé (voir plus loin).

5.2.2 La MEC du tissu osseux est calcifiée

La MEC de l'os comporte une partie organique et une phase minérale.

5.2.2.1 La matrice organique

La MEC organique est composée de microfibrilles de collagène I, de protéoglycanes, d'ostéopontine (reliant l'hydroxy-apatite aux cellules osseuses), d'ostéonectine (intervenant dans la minéralisation par son affinité pour le collagène I et le calcium), d'ostéocalcine (marqueur des ostéoblastes matures, intervenant dans la minéralisation), de sialoprotéine osseuse et de thrombospondine (permettant l'attache des cellules osseuses à la MEC via un récepteur membranaire de la famille des

intégrines). La MEC osseuse contient des cytokines et facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes et jouant un rôle fondamental dans la régulation du remodelage du tissu osseux et de la minéralisation de la MEC osseuse (voir plus loin).

5.2.2.2 La phase minérale

Elle est constituée de cristaux d'hydroxy-apatite (phosphate de calcium cristallisé) et de carbonate de calcium. Ces cristaux sont visibles en ME entre les fibres de collagène et/ou à l'intérieur de celles-ci, sous la forme de petites aiguilles hexagonales, denses aux électrons. Les ions Ca^{++} et PO_4^{3-} situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin. L'os, qui contient 98 % du calcium de l'organisme, représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique. La minéralisation de la MEC osseuse rend compte de la dureté de l'os.

5.2.3 Compact ou spongieux, le tissu osseux de l'adulte est de type lamellaire

Chez l'adulte, le tissu osseux est dit lamellaire, parce que la matrice osseuse est disposée en **lamelles** superposées où les microfibrilles de collagène sont arrangées parallèlement selon une direction qui se modifie dans chaque lamelle successive. Chez le fœtus et le jeune enfant, ou en cas de fracture, ou encore au cours de certaines maladies, la trame de microfibrilles de collagène produite par les ostéoblastes est irrégulière et le tissu osseux est transitoirement non-lamellaire (« tissu osseux tissé »).

5.2.3.1 Os longs, os courts, os plats

Les os, principalement constitués de tissu osseux, contiennent également du tissu hématopoïétique, du tissu adipeux, des vaisseaux, des nerfs, du tissu cartilagineux et du tissu conjonctif.
Il existe 3 variétés anatomiques d'os : les os longs (comme le tibia, le fémur), courts (comme les os du carpe) et plats (comme le sternum, les côtes). Sauf au niveau des surfaces articulaires où se trouvent les cartilages articulaires, les os longs, courts ou plats, sont entourés par le *périoste*, constitué par une couche externe de tissu conjonctif fibreux et par une couche interne contenant les cellules ostéoprogénitrices. La cavité centrale des os longs est bordée par *l'endoste*, constitué d'une fine couche de tissu conjonctif contenant des cellules ostéoprogénitrices et des cellules bordantes.

5.2.3.2 La plupart des os sont constitués d'une zone externe de tissu osseux compact et d'une zone interne de tissu osseux spongieux

Le tissu osseux compact (ou cortical ou haversien)

Il est principalement constitué d'**ostéones** ou **systèmes de Havers** fait de lamelles osseuses cylindriques disposées concentriquement autour du canal de Havers. Entre les lamelles, se



situent les ostéoplastes contenant le corps cellulaire des ostéocytes. Le canal de Havers contient des capillaires sanguins et des filets nerveux amyéliniques enrobés d'un peu de tissu conjonctif lâche. Les canaux de Havers sont reliés entre eux, avec la cavité médullaire et avec la surface de l'os par des canaux transversaux ou obliques, les canaux de Volkmann. Cette disposition confère à l'os compact un maximum de résistance. Entre les ostéones se trouvent des lamelles osseuses, vestiges d'ostéones anciens partiellement résorbés et constituant les systèmes interstitiels. La diaphyse des os longs est bordée extérieurement et intérieurement par des lamelles osseuses circonférentielles, réalisant le système circonférentiel externe et le système circonférentiel interne.

Le tissu osseux spongieux (ou trabéculaire)

Le tissu osseux spongieux siège essentiellement dans les os courts et les os plats (sternum, ailes iliaques) ainsi que dans les épiphyses des os longs. Il est formé par un lacis tridimensionnel de spicules ou trabécules de tissu osseux, ramifiés et anastomosés, délimitant un labyrinthe d'espaces intercommunicants occupés par de la moelle osseuse et des vaisseaux.

5.2.4 Le remodelage osseux est le fait d'une coopération précise entre les ostéoclastes et les ostéoblastes

Que ce soit dans l'os compact ou trabéculaire, le tissu osseux est en constant renouvellement. Ce remodelage permanent, dans lequel s'intriquent la résorption et la formation de tissu osseux, s'effectue grâce à des **unités fonctionnelles de remodelage** où les ostéoclastes et ostéoblastes sont étroitement associés. L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage, mobiles et progressant dans le tissu osseux (les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière). Les activités métaboliques de ces 2 populations cellulaires sont couplées dans l'espace et dans le temps. Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption.

5.2.4.1 Phase d'activation

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la MEC. Sous l'action de **facteurs ostéorésorbants** (hormone parathyroïdienne ou PTH, vitamine D3 et prostaglandine Pg E2), les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse. L'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération de leurs précurseurs médullaires sous l'effet de plusieurs molécules, notamment du M-CSF. Les ostéoclastes proviennent de la fusion de préostéoclastes issus de précurseurs mononucléés, eux-mêmes issus des monocytes sous l'action du **M-CSF** sécrété par les ostéoblastes, notamment en réponse à la vitamine D3 et à la PTH.
Les ostéoblastes sont également indispensables à la mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en préostéoclastes puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs. La mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en préostéoclastes puis en ostéoclastes est principalement sous la dépendance de 3 molécules : **ODF** (Osteoclast Differentiating Factor), **OPG** (ostéoprotégérine) et **RANK** (receptor activator of nuclear factor kappa B).



ODF, situé dans la membrane plasmique des ostéoblastes, peut se lier à OPG, sécrétée par les ostéoblastes ou à RANK, récepteur situé dans la membrane des précurseurs ostéoclastiques. La liaison ODF/RANK stimule la différenciation ostéoclastique tandis que la liaison ODF/OPG l'inhibe.
Chez la souris, l'invalidation génique d'OPG entraîne une réduction de la masse osseuse (ostéoporose par hyperostéoclastose) alors que son hyperexpression chez des souris transgéniques entraîne une augmentation de la masse osseuse (ostéopétrose par absence d'ostéoclastes). A l'inverse, toujours chez la souris, l'invalidation du gène RANK ou du gène ODF entraîne une ostéopétrose sévère due à l'absence d'ostéoclastes. Ainsi ODF apparaît comme le facteur essentiel de l'ostéoclastogénèse, processus dans lequel les ostéoblastes (producteurs notamment de M-CSF et d'ODF) sont indispensables.

5.2.4.2 Phase de résorption du tissu osseux

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice sur le lieu de résorption et la phase de résorption de la matrice commence. Elle s'effectue en deux étapes successives : 1) dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption, 2) dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.
Les caractéristiques morphologiques des ostéoclastes témoignent de leur rôle de destruction du tissu osseux (ostéoclasie). La constitution d'un *anneau périphérique de scellage* permet l'isolement d'une *chambre de digestion étanche* (ou lacune de Howship) entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la MEC osseuse. Cet anneau circonférentiel de scellage est fait d'une multitude de jonctions cellules-MEC ponctuelles ou *podosomes*. Chaque podosome est fait d'une chaîne de molécules de la MEC (ostéopontine, sialoprotéines osseuses, thrombospondine, vitronectine et collagène I), de molécules transmembranaires (intégrines αV-β3 et α2-β1), puis de molécules intracytoplasmiques (taline, vinculine, etc.) liées aux faisceaux de filaments d'actine du cytosquelette de l'ostéoclaste disposés perpendiculairement à la surface cellulaire et entre lesquels se logent des invaginations tubulaires de la membrane plasmique. La région cytoplasmique dans laquelle se situe cet anneau d'actine (dite « zone claire ») est dépourvue d'organites de synthèse.
Le domaine apical de la membrane plasmique de l'ostéoclaste formant le toit de la chambre de digestion se différencie en une *bordure en brosse* au niveau de laquelle se trouve une *pompe à protons* qui, grâce à l'activité de l'anhydrase carbonique II, sécrète des ions H^+ qui par l'acidification qu'ils entraînent dissolvent la phase minérale de la MEC du plancher de la chambre. C'est également au niveau de la bordure en brosse que les nombreux lysosomes de la cellule déversent leur contenu enzymatique (hydrolases acides et notamment phosphatase acide, cathepsine, collagénases, métalloprotéinases) destiné à digérer les constituants organiques de la MEC osseuse. La morphologie des ostéoclastes reflète leur degré d'activation : la vitamine D et la PTH, qui stimulent l'activité des ostéoclastes, augmentent leur bordure en brosse, alors que la calcitonine et la Pg E2, inhibant leur activité, la diminue. Des récepteurs à la calcitonine et des récepteurs à la prostaglandine PgE2 sont présents dans le domaine baso-latéral de la membrane plasmique des ostéoclastes.
Au total, les hormones comme la PTH et la VitD3, ainsi que certaines cytokines (IL-1, TNFalpha) induisent la sécrétion par les ostéoblastes de facteurs moléculaires locaux (M-CSF, IL-6, IL-11, Pg E2). Ces derniers, à l'exception du M-CSF, agissent en retour sur l'ostéoblaste pour induire l'expression du facteur membranaire ODF. Ce facteur interagit avec son récepteur RANK porté par le précurseur ostéoclastique et déclenche le programme de différenciation cellulaire qui aboutit à



l'activation de l'ostéoclaste.

5.2.4.3 Phase d'inversion

Quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune.

5.2.4.4 Phase de formation de tissu osseux

Elle comporte 2 temps, au cours desquels les ostéoblastes jouent le rôle majeur : 1) la production de MEC par les ostéoblastes, 2) la minéralisation de cette MEC.

La production de MEC est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes

Quand la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (appelé ligne cémentante) se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle MEC non encore minéralisée (substance pré-osseuse ou *tissu ostéoïde*) qui comble la lacune.

Plusieurs hormones, notamment les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse. De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption, agissent dans le même sens : FGF2, TGFβ, IGF (dont la synthèse est stimulée par l'hormone de croissance GH) et les BMP (Bone Morphogenetic Protein). Les BMP jouent un rôle essentiel dans l'ostéogénèse par des effets combinés sur le recrutement, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et de leurs précurseurs. Chez l'homme, il a été isolé 8 gènes codant pour 8 BMP (1 à 8). Les BMP (sauf BMP-1 qui ne présente pas de propriétés ostéo-inductrices) font partie de la superfamille des TGF-β. A l'inverse, IL1 et TNF-alpha inhibent la production de matrice osseuse par les ostéoblastes.

La minéralisation se fait, dans un deuxième temps, au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé

La *phosphatase alcaline*, enzyme synthétisée par les ostéoblastes, hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation. Les ostéoblastes produisent des vésicules matricielles, réservoirs de phosphatases alcalines et d'ions, qui, déversées dans le milieu extracellulaire initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates.

L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde. La vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os. La carence en vitamine D3 entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH qui provoque une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

5.2.5 Capital osseux et perte osseuse

Jusqu'à l'âge de 20 ans, la masse osseuse augmente progressivement. A cet âge, le capital osseux



est constitué ; il reste stable pendant quelques années, puis diminue lentement avec l'âge, chez la femme comme chez l'homme, les mécanismes de destruction du tissu osseux l'emportant sur les mécanismes de construction. Chez la femme, la perte osseuse s'accélère nettement à la ménopause, du fait de la carence en œstrogènes. Cette ostéoporose augmente considérablement le risque de fracture et justifie le plus souvent un traitement œstrogénique substitutif prolongé des femmes après la ménopause.

5.2.6 L'os peut se réparer spontanément après une fracture

Une fracture, comme toute blessure, entraîne une destruction tissulaire et une hémorragie. Des signaux chémo-attractants et d'angiogénèse attirent sur place les cellules impliquées dans les phases initiales du processus de réparation. Les granulocytes neutrophiles et les macrophages éliminent localement les débris cellulaires. Les cellules mésenchymateuses et les capillaires sanguins prolifèrent et permettent la formation de tissu conjonctif puis de tissu cartilagineux qui forment un cal et comblent le foyer de fracture. Parallèlement, les cellules ostéoprogénitrices (du périoste et de l'endoste) prolifèrent et se différencient en ostéoblastes qui fabriquent du tissu ostéoïde qui progressivement remplace l'ébauche cartilagineuse du cal qui se calcifie. Le cal osseux est ensuite remodelé par les ostéoclastes pour restaurer la forme originale de l'os fracturé. Ces différents événements cellulaires sont sous la dépendance de facteurs moléculaires impliqués dans la formation des os au cours du développement (en particulier, le TGF-β, les BMP et les IGF).
La réparation d'une fracture est favorisée par l'immobilisation des fragments osseux (plâtre, ostéosynthèse chirurgicale) et dure normalement 6 à 12 semaines selon le type de fracture.



Chapitre 6

Les populations cellulaires « libres »

Les populations cellulaires « libres » (ou cellules migratrices) se distribuent dans la circulation sanguine et lymphatique, dans les organes lymphoïdes ainsi que dans le tissu conjonctif lâche et notamment les muqueuses de nombreux organes. Le sang, véhicule principal des courants de migration cellulaire, est le siège des échanges permanents entre cellules et tissus.
Dans le sang, les globules rouges assurent les échanges gazeux au niveau de la barrière alvéolo-capillaire et les plaquettes maintiennent l'intégrité du système circulatoire.
Dans les tissus, les globules blancs qui appartiennent aux différents systèmes de défense de l'organisme sont en permanence exposés à divers agents pathogènes. Les défenses non-spécifiques correspondent aux barrières tissulaires et aux phagocytes « professionnels ». Les défenses spécifiques (immunité acquise) nécessitent un contact préalable avec l'agent pathogène, nécessaire à sa reconnaissance. L'efficacité des défenses spécifiques repose sur les capacités de l'organisme à distinguer ses propres molécules (« soi », dont le marqueur principal est le système HLA) des molécules (antigènes) étrangères (non « soi »).
Toutes les cellules du sang et cellules immunitaires sont issues de cellules souches multipotentes hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse.

6.1 Les éléments figurés du sang

6.1.1 La numération-formule sanguine est un examen de routine

La numération globulaire consiste à compter le nombre de globules rouges (GR), de globules blancs (GB) ou leucocytes et de plaquettes par unité de volume de sang. Les résultats normaux sont les suivants :

— GR : 5 000 000 ± 500 000 par microlitre, chez l'homme
— 4 500 000 ± 500 000 par microlitre, chez la femme
— GB : 7 000 ± 3 000 par microlitre, chez l'adulte
— Plaquettes : 150 000 à 450 000 par microlitre



La formule sanguine (ou formule leucocytaire) consiste à évaluer le nombre de chacune des différentes populations de leucocytes. Actuellement, les résultats sont exprimés en nombre absolu par microlitre (1 microlitre = 1 mm^3) plutôt qu'en pourcentage des différentes variétés de leucocytes :

- Granulocytes neutrophiles : 1 800 à 8 000
- Granulocytes éosinophiles : 50 à 500
- Granulocytes basophiles : < 100
- Lymphocytes : 1 500 à 4 500
- Monocytes : 100 à 1 000

La numération-formule sanguine est réalisée par des automates, mais l'identification des anomalies cellulaires se fait sur des frottis.
La numération des sous-populations lymphocytaires, réalisée par immunomarquage sur lames ou en cytométrie de flux, donne, à l'état normal, les résultats suivants, à titre d'exemple pour un nombre total de lymphocytes de 2000 par microlitre :

- Lymphocytes B ≈ 200 à 300
- Lymphocytes T ≈ 1500, dont :
    - Lymphocytes T4 ≈ 1000
    - Lymphocytes T8 ≈ 500
    - rapport T4/T8 ≈ 2
- Lymphocytes NK ≈ 200 à 300.

6.1.2 Les globules rouges effectuent le transport de l'oxygène fixé par l'hémoglobine

Les globules rouges (ou hématies, érythrocytes, normocytes) sont des cellules anucléées, en forme de disque biconcave, d'environ 7,5 µm de diamètre. Le volume globulaire moyen est de 85 à 95 μm^3.
Le rôle principal des globules rouges est de maintenir à l'état fonctionnel le pigment respiratoire qu'est l'hémoglobine. La concentration normale de l'hémoglobine dans le sang est de 13 à 18 g/100ml chez l'homme et de 12 à 16 g/100 ml chez la femme. L'hémoglobine, constituant majeur du globule rouge (environ 1/3 de son poids), assure 3 fonctions principales : 1) transporter l'oxygène des poumons aux tissus ; 2) permettre le transfert d'une partie du CO_2 des tissus aux poumons ; 3) tamponner les ions H^+ libérés par les tissus. Le glucose est la principale source d'énergie pour le globule rouge (glycolyse anaérobie intra-érythrocytaire). La membrane plasmique de l'hématie porte des antigènes qui déterminent les groupes sanguins (A, B, O, Rhésus, etc.). La durée de vie des globules rouges est de 120 jours.



6.1.3 Les plaquettes maintiennent l'intégrité du système circulatoire et assurent l'hémostase quand les vaisseaux sanguins sont endommagés

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) sont des fragments cellulaires anucléés (2 à 5 µm de diamètre) contenant des mitochondries, des vésicules à cœur dense et un cytosquelette riche en protéines contractiles. Leur durée de vie est de 8 à 12 jours. Les plaquettes proviennent de la fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs médullaires, les mégacaryocytes. Elles jouent un rôle fondamental dans les processus de l'hémostase et de la coagulation. Le phénomène de l'agrégation plaquettaire qui joue un rôle crucial dans ces processus fait intervenir de nombreuses molécules d'adhérence.

6.2 Les cellules immunitaires dans les tissus

6.2.1 Les monocytes et les macrophages constituent le système des phagocytes mononucléés

6.2.1.1 Une fois formés dans la moelle osseuse, les monocytes passent dans le sang

Ce sont les plus grands des leucocytes normaux (12 à 20 µm). Leur noyau est volumineux, central ou périphérique, réniforme ou indenté. Leur cytoplasme est caractérisé par des expansions cytoplasmiques et par la présence de grains azurophiles (en MO) correspondant à des lysosomes primaires (en ME).

6.2.1.2 Après être sortis du sang, les monocytes migrent dans les tissus et s'y différencient en macrophages

Les macrophages, disséminés dans l'ensemble de l'organisme, se distinguent des monocytes par une plus grande taille, le développement considérable de l'appareil vacuolaire (vésicules d'endocytose, endosomes, lysosomes primaires, phagosomes, phagolysosomes) et des expansions cytoplasmiques qui forment de véritables pseudopodes. Les propriétés fondamentales des macrophages sont leur mobilité, leur pouvoir de phagocytose et leur capacité sécrétrice. Cette capacité sécrétrice est multiple : fractions du complément, cytokines (interleukines 1 et 6, TNF-α), facteurs hématopoïétiques (GM-CSF), protéases et antiprotéases (α-1 antitrypsine), prostaglandines, radicaux libres (oxyde nitrique, eau oxygénée, radical OH). Les macrophages jouent un rôle prépondérant dans les défenses de l'organisme : nettoyage non spécifique (« cellules poubelles ») et rôle dans les



réactions immunes. Les fonctions des monocytes/macrophages sont modulées par différentes cytokines comme l'interféron γ produit par les lymphocytes T.

6.2.1.3 Les macrophages font partie des cellules présentatrices d'antigènes

Voir plus loin.

6.2.2 Les granulocytes interviennent dans les réactions de défense non spécifiques de l'organisme

Les granulocytes possèdent un noyau unique qui présente plusieurs lobes de formes diverses, ayant pu faire croire, à tort, qu'ils étaient multinucléés, d'où le nom de « polynucléaires ». Le cytoplasme des granulocytes contient différents types de granulations, caractéristiques de chaque granulocyte. Selon les affinités tinctoriales en MO de leurs granulations, les granulocytes sont répartis en trois catégories : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

6.2.2.1 Les granulocytes neutrophiles

Le cytoplasme des granulocytes neutrophiles contient des granulations qui peuvent se répartir en au moins 3 variétés, qualifiées de granulations primaires, secondaires ou tertiaires, en fonction de la nature de leur contenu, de leur diamètre, de leur affinité tinctoriale en MO et de leur densité aux électrons en ME. Les unes sont des lysosomes qui contiennent de la myélopéroxydase et des molécules bactéricides indépendantes de l'oxygène (hydrolases acides, élastase, cathepsines, protéines cationiques dites « tueuses », lysozyme, défensines...). D'autres, dépourvues d'enzymes lysosomiales et de peroxydases, contiennent principalement du lysozyme, de la lactoferrine, du cytochrome b, de la collagénase, de la gélatinase, de la phosphatase alcaline. D'autres enfin contiennent essentiellement de la gélatinase.
Les neutrophiles agissent localement au niveau des tissus, pour détruire et éliminer les agents pathogènes ainsi que les cellules ou molécules devenues anormales. Cette fonction s'accomplit en différentes étapes plus ou moins intriquées : 1) déplacement des granulocytes neutrophiles qui se rendent sur les lieux (chimiotactisme) 2) phagocytose (reconnaissance, adhérence puis englobement de la cible), 3) dégradation par les « protéines tueuses » et par les systèmes tueurs dépendants de l'oxygène, aboutissant à la production de substances puissamment bactéricides telles que H_2O_2, radicaux oxydants (OH, HOCl) ; les substances antibactériennes oxygène-indépendantes contenues dans les lysosomes primaires (défensines, protéinases neutres comme la cathepsine G, lysozyme) conduisent à une destruction bactérienne partielle qui sera achevée par les monocytes/macrophages.
La durée de vie des granulocytes neutrophiles est de l'ordre de 24 heures.

6.2.2.2 Les granulocytes éosinophiles

Les granulocytes éosinophiles sont les cellules effectrices principales de l'immunité anti-parasitai-

re, des réactions d'hypersensibilité retardée et de la résistance aux tumeurs. Les granulations éosinophiles sont colorées en rouge-orangé par les colorations standard ; en ME, la matrice de ces granulations est finement granulaire et contient une formation cristalline (« cristalloïde ») à arrangement régulier périodique de bandes claires et de bandes sombres. Les granulations des éosinophiles contiennent des eicosanoïdes et de nombreuses protéines dont certaines entraînent la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamine. La peroxydase des éosinophiles, différente de celle des neutrophiles et des monocytes, possède la capacité de détruire de nombreux microorganismes, en particulier des parasites, mais également des cellules tumorales. Après une demi-vie de quelques heures dans la circulation sanguine, les éosinophiles passent dans les tissus (comme la peau, les poumons, le tube digestif) où ils persistent quelques jours.

6.2.2.3 Les granulocytes basophiles

Les granulocytes basophiles contiennent dans leur cytoplasme des granulations volumineuses, métachromatiques, de couleur bleu-noir après coloration au May-Grunwald-Giemsa. Ils circulent dans le sang et passent dans les tissus en cas de réactions allergiques. Ils interviennent alors dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions allergiques, conjointement avec les mastocytes tissulaires, selon des mécanismes analogues (cf plus loin). Leur durée de vie est de quelques jours.

6.2.3 Les mastocytes participent avec les granulocytes basophiles aux réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions allergiques)

Les mastocytes et les granulocytes basophiles possèdent une origine commune à partir des cellules souches hématopoïétiques, mais ont subi une différenciation différente (notamment, expression sur la membrane du mastocyte d'un récepteur c-kit, absent de celle des granulocytes basophiles). Mastocytes et basophiles ont une physiologie commune mais sont morphologiquement différents. Les mastocytes sont des cellules arrondies, à noyau rond central, dont le cytoplasme renferme des granulations métachromatiques en MO et de structure feuilletée et lamellaire en ME. Contrairement aux basophiles, ils ne s'observent que dans les tissus où ils sont souvent groupés autour de petits vaisseaux sanguins, et ne se trouvent pas dans le sang.
Chez des sujets génétiquement prédisposés, dits « atopiques », certains antigènes (allergènes) stimulent la production d'anticorps IgE par les plasmocytes. Ces anticorps IgE se lient de façon non spécifique, par leur fragment Fc, aux récepteurs membranaires des basophiles et des mastocytes. Lors d'un contact ultérieur avec le même allergène, celui-ci se fixe sur le fragment Fab spécifique des IgE liés à la membrane de ces cellules, entraînant la libération dans le milieu extracellulaire du contenu de leurs granulations (héparine, acide hyaluronique et surtout histamine) et la production de cytokines et de leukotriènes. Ces molécules agissent sur des tissus cibles et sont responsables de phénomènes allergiques (comme l'urticaire, le rhume des foins, l'asthme, voire des chocs anaphylactiques graves).



6.2.4 Les lymphocytes sont les cellules effectrices du système immunitaire

6.2.4.1 L'aspect morphologique des lymphocytes est monomorphe

Les lymphocytes se caractérisent par : 1) leur forme, régulière, arrondie ; 2) leur taille, le plus souvent petite (voisine de celle d'un globule rouge) ; toutefois, à côté de ces petits lymphocytes, on distingue des moyens et des grands lymphocytes, de taille plus grande ; 3) leur noyau, sphérique, foncé, sans nucléole visible, occupant la presque totalité du volume de la cellule ; 4) leur cytoplasme, réduit à une mince couronne contenant les organites cellulaires habituels en quantité très restreinte.

6.2.4.2 Les lymphocytes acquièrent leur compétence fonctionnelle au cours de leur passage dans un organe lymphoïde central

Les lymphocytes, issus des lymphoblastes, quittent la moelle osseuse, passent dans la circulation et se dirigent vers un organe lymphoïde dit central, où ils se multiplient et produisent des lymphocytes qui acquièrent leur spécificité immunitaire. Les deux organes lymphoïdes centraux, le thymus et la moelle osseuse produisent des lymphocytes différents sur le plan fonctionnel. Le thymus induit la compétence des lymphocytes T, responsables de l'immunité cellulaire. La moelle osseuse induit la compétence des lymphocytes B, responsables de l'immunité humorale. Chaque lymphocyte devient alors « immunologiquement compétent », et porte sur sa membrane des récepteurs spécifiques, capables de reconnaître un antigène. Les lymphocytes compétents se répartissent via la circulation dans l'organisme : dans les organes lymphoïdes (rate, ganglions) et dans les tissus conjonctifs, tout particulièrement dans le chorion des muqueuses où les lymphocytes sont dispersés ou forment des amas lymphoïdes. Sous l'effet d'une stimulation antigénique, les lymphocytes compétents activés deviennent des cellules effectrices.

6.2.4.3 La maturation fonctionnelle des lymphocytes se traduit par l'apparition d'antigènes membranaires spécifiques

Les étapes de la différenciation lymphocytaire sont marquées par l'apparition d'antigènes membranaires appelés CD pour « cluster de différenciation ». Ces antigènes sont utilisés comme des marqueurs, pouvant être identifiés par immunomarquage avec des anticorps monoclonaux. Certains antigènes sont présents sur tous les lymphocytes (comme CD45), d'autres sont spécifiques de chaque famille lymphocytaire, caractérisant leur maturation fonctionnelle ou l'état d'activation cellulaire.

6.2.4.4 Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale

Les lymphocytes B expriment à leur surface des immunoglobulines capables d'interagir directement avec les antigènes. Après stimulation antigénique, ils se transforment en plasmocytes capa-



bles de sécréter les immunoglobulines (ou anticorps circulants : IgG, IgA, IgM, IgE).

Les lymphocytes B synthétisent les immunoglobulines (ou anticorps)

Les lymphocytes B (de « Bone marrow », moelle osseuse), différenciés dans la moelle osseuse, sont identifiés par les anticorps anti-CD19 ou CD20. Dans les lymphocytes B matures (ceux du sang et des organes lymphoïdes), les immunoglobulines sont insérées dans la membrane plasmique. Ces immunoglobulines de surface (ou membranaires) sont le récepteur pour l'antigène et constituent le marqueur phénotypique essentiel des lymphocytes B. La grande majorité des lymphocytes B du sang humain portent des Ig M, très peu des Ig G ou des Ig A.

Après stimulation antigénique, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes

Les plasmocytes sécrètent de grandes quantités d'anticorps spécifiques. Dans les plasmocytes, l'expression des immunoglobulines de surface disparait, remplacée par des immunoglobulines intracytoplasmiques présentes dans les citernes du réticulum endoplasmique granulaire (majoritairement IgG et IgA).

Les plasmocytes sont morphologiquement faciles à reconnaître : 1) leur forme est ovalaire ; 2) leur noyau arrondi, situé en position excentrique, possède une chromatine disposée en grosses mottes à la périphérie du noyau (donnant un aspect en rayons de roue) ; 3) leur cytoplasme comporte deux zones : une petite zone claire, périnucléaire, contenant les centrioles entourés par un volumineux appareil de Golgi et le reste du cytoplasme, occupé par un réticulum endoplasmique granulaire très développé, avec de nombreux ribosomes libres (responsables de l'intense basophilie du cytoplasme) ; les citernes du réticulum granulaire sont parfois distendues par la sécrétion d'immunoglobulines.

Les plasmocytes sont répartis dans les organes lymphoïdes et hématopoïétiques et dans le tissu conjonctif lâche. A l'état normal, on n'en trouve pas dans le sang ni dans la lymphe.

6.2.4.5 Les lymphocytes T sont impliqués dans l'immunité cellulaire

Les lymphocytes T reconnaissent des antigènes étrangers partiellement dégradés dans les cellules cibles et dont certains de leurs fragments ont ensuite été exposés à la surface cellulaire.

Les lymphocytes T expriment sur leur membrane un récepteur pour les antigènes (TCR pour T-Cell Receptor)

Les lymphocytes T (de « Thymus ») qui acquièrent leur immunocompétence dans le thymus, sont identifiés par les anticorps anti-CD2 et CD3 (marqueurs « pan-T »). Au terme de la maturation intrathymique, les lymphocytes T expriment sur leur membrane un récepteur pour les antigènes, appelé récepteur T (ou TCR) composée de deux chaînes glycoprotéiques (α/β ou γ/δ). Les différents TCR reconnaissent des peptides antigéniques présentés à la surface d'une cellule associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les molécules HLA de classe I sont portées par presque toutes les cellules nucléées alors que les molécules HLA de classe II sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les CPA sont principalement les macrophages activés, les lymphocytes B, les cellules dendritiques folliculaires des centres germinatifs ganglionnaires (interagissant avec les lymphocytes B), les cellules dendritiques interdigitées (comme les cellules de Langerhans de la peau) présentant les antigènes aux lymphocytes T, les cellules endothéliales.



Le TCR est associé à la surface du lymphocyte T avec le complexe CD3 qui assure la transduction intracellulaire du signal après reconnaissance de l'antigène par le TCR.

L'expression des corécepteurs CD4 ou CD8 permet d'identifier les sous-populations lymphocytaires T (auxiliaires et cytotoxiques)

Après maturation thymique, les lymphocytes expriment soit le CD4, lymphocytes T auxiliaires (T4 ou Th pour « helpers ») qui reconnaissent un antigène associé au CMH de classe II, soit le CD8, lymphocytes T cytotoxiques (ou T8) qui reconnaissent un antigène associé au CMH de classe I. Le CD4 est aussi le récepteur du virus du sida, ce qui permet à ce virus d'infecter les lymphocytes T auxiliaires.

Les protéines transmembranaires CD4 et CD8 sont des récepteurs accessoires (ou costimulateurs) qui se lient à la partie non variable du CMH et stabilise l'interaction TCR/complexes peptide-CMH. L'adhésion cellulaire entre le lymphocyte T et la CPA est encore renforcée par l'association de molécules d'adhérence accessoires présentes sur les deux cellules.

Les antigènes exogènes activent les lymphocytes auxiliaires T4

Les antigènes exogènes (comme les antigènes microbiens), internalisés par endocytose dans les CPA sont fragmentés en peptides dont le plus immunogène est couplé à une molécule CMH-II et présenté à la surface cellulaire. La reconnaissance du complexe peptide exogène-CMH II par les lymphocytes T4, déclenche une prolifération clonale de lymphocytes T4 spécifiques de l'antigène reconnu. Ces lymphocytes auxiliaires ne détruisent pas directement les cellules cibles portant les antigènes exogènes, mais sécrétent des médiateurs locaux (lymphokines, interleukines ou cytokines) qui stimulent d'autres cellules effectrices (macrophages, cellules B activées) dirigée contre le même antigène. Selon les cytokines produites, on distingue deux sous-types de lymphocytes T4 : les cellules Th1 qui stimulent les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques, et les cellules Th2 qui stimulent les lymphocytes B, les éosinophiles et les mastocytes.

Les antigènes endogènes activent les lymphocytes cytotoxiques T8

Les antigènes endogènes sont des protéines synthétisées par la cellule elle-même, à partir de son propre génome (antigène cancéreux) ou d'un génome viral (antigène viral). Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent directement les cellules cibles. Un fragment de l'antigène endogène, synthétisé par la cellule, est couplé à une molécule CMH-I et présenté à la surface cellulaire. La reconnaissance du complexe peptide endogène-CMH I par les lymphocytes T8 spécifiques de l'antigène, entraîne l'autodestruction de la cellule cible par sécrétion dans l'environnement cellulaire de molécules induisant l'apoptose (comme la perforine, le TNFβ, les sérine protéases, les granzymes).

6.2.4.6 Les lymphocytes NK ne sont ni T ni B

Les lymphocytes NK (« Natural Killers ») sont des lymphocytes de grande taille, contenant dans leur cytoplasme des granulations azurophiles. Ils possèdent une activité cytotoxique spontanée sur des cibles tumorales ou infectées par des virus. Leur mécanisme d'action est différent de celui des lymphocytes cytotoxiques T8. Les lymphocytes NK reconnaissent à la surface des autres cellules un double signal : activateur (glycoconjugué membranaire) et inhibiteur (peptide du « soi ») de la cytotoxicité. Dans les cellules normales, la reconnaissance d'un peptide caractéristique du « soi-normal » inhibe la cytotoxicité. Si une cellule exprime à sa surface un peptide étranger (« non-soi »



sur une cellule infectée par un virus ou « soi anormal » sur une cellule tumorale), seul le signal activateur est émis et la cellule cible est lysée par exocytose de composés cytolytiques.

6.3 Le tissu lymphoïde

6.3.1 Répartition du tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde permet l'intégration des interactions cellulaires complexes intervenant dans les réponses immunes. Ce tissu lymphoïde constitue d'une part, les organes lymphoïdes centraux ou primaires (moelle osseuse, thymus), d'autre part dans les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires, lieux de développement de la réponse immune. Les organes lymphoïdes périphériques sont soit encapsulés (ganglions lymphatiques, rate) réagissant aux antigènes d'origine tissulaire ou sanguine soit non encapsulés présents d'une manière diffuse dans les muqueuses de l'organisme en particulier la muqueuse digestive, la muqueuse bronchique, la muqueuse urinaire (MALT : Mucosal Associated Lymphoid Tissue) réagissant aux antigènes atteignant la surface des muqueuses. La communication entre ces compartiments du tissu lymphoïde est le fait d'un pool de lymphocytes recirculants.

6.3.2 Les follicules lymphoïdes

Dans tous les cas et à l'exception du thymus qui constitue un organe lymphoïde très particulier, l'organisation du tissu lymphoïde comporte toujours une trame de tissu réticulaire dans les mailles de laquelle se situent macrophages, cellules dendritiques et cellules lymphoïdes, le plus souvent regroupées en follicules.
Chez le nouveau-né avant tout contact antigénique, il n'existe que des follicules primaires ; les follicules secondaires n'apparaissant qu'après stimulation antigénique. Les follicules lymphoïdes secondaires possédant un centre germinatif sont observés après stimulation antigénique. Ils contiennent de nombreux lymphocytes B en cours de prolifération (centroblastes), associés à des cellules dendritiques folliculaires présentatrices d'antigène et quelques macrophages associés à des lymphocytes T. Les centres germinatifs sont entourés d'une couronne de petits lymphocytes de type B. Ces structures ont un rôle important dans le développement des réponses immunes impliquant les lymphocytes B, en particulier dans la mémoire de la réponse médiée par les lymphocytes B qui paraît être la fonction première des centres germinatifs.
Ainsi les capacités immunologiques dépendant des éléments lymphoïdes sont toujours étroitement liées au système macrophagique qui les entoure.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 7

Le système nerveux. Les neurones

7.1 Le système nerveux

Le tissu nerveux, substratum histologique du système nerveux (SN), est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations. Présent dans toutes les régions du corps, il est - avec le système hormonal et le monde des cytokines - l'un des trois grands moyens de communication de l'organisme.
D'un point de vue anatomique, il est commode de distinguer au sein du tissu nerveux, ce qui appartient au système nerveux central (SNC) de ce qui appartient au système nerveux périphérique (SNP), tout en se souvenant que ces distinctions sont arbitraires et que le SN forme un tout qui, in vivo, n'est pas découpé en organes séparés. Le SNC (ou névraxe), concentré à l'intérieur du crâne et de la colonne vertébrale qui le protègent, est constitué de haut en bas par l'encéphale (cerveau, tronc cérébral - pédoncules, protubérance et bulbe - et cervelet) prolongé par la moelle épinière. Le SNP, en parfaite continuité avec le SNC, est formé par les ganglions et les nerfs périphériques qui irradient du névraxe vers tous les points de l'organisme, assurant l'acheminement des informations vers le SNC et celui des ordres du SNC vers les effecteurs périphériques.
D'un point de vue physiologique, on distingue volontiers dans l'ensemble du SNC et SNP ce qui appartient à la vie de relation et ce qui appartient à la vie végétative (système nerveux végétatif ou autonome : SNV ou SNA) ; on a tendance actuellement à isoler également un SN intestinal ou SN entérique (SNE). Mais, là encore, ces distinctions arbitraires ne remettent aucunement en cause l'unicité du SN.
D'un point de vue histologique, l'élément constitutif de base du tissu nerveux est le neurone.

7.2 Les neurones

Les neurones (ou cellules nerveuses) sont des cellules hautement différenciées, spécialisées dans la communication intercellulaire. Ils reçoivent, traitent et transmettent des informations (des signaux). Chez l'adulte, les neurones matures ne se renouvellent pas, car ce sont des cellules hors-

cycle qui ne se divisent pas. Les cellules neuro-sensorielles olfactives font exception : elles se renouvellent pendant toute la vie à partir de cellules-souches situées dans la couche basale de l'épithélium olfactif. De nombreux travaux insistent actuellement sur l'existence dans le cerveau adulte d'une population de cellules-souches capables de se différencier en neurones et en cellules gliales. Leur rôle et leur importance ne sont toutefois pas encore clairement établis dans l'espèce humaine. Un neurone seul, isolé, n'a pas de signification. La fonction du système nerveux (SN) implique que les neurones communiquent entre eux, au niveau des synapses, réalisant ainsi des chaînes, des boucles, des circuits, des réseaux nerveux extraordinairement compliqués.

7.2.1 La fonction des neurones est indissociable de leur forme

7.2.1.1 Le neurone comprend un corps cellulaire, des dendrites et un axone

Délimitée par sa membrane plasmique, la cellule nerveuse est constituée par un **corps cellulaire** (ou soma ou périkaryon) d'où partent des prolongements (ou **neurites**) de deux types, les **dendrites** et l'**axone**, qui diffèrent par de nombreux caractères. Les dendrites, habituellement multiples, et toujours très courts, conduisent l'influx nerveux (ou signal nerveux) vers le corps cellulaire, alors que l'axone, toujours unique, parfois très long (pouvant atteindre 1 mètre), conduit l'influx nerveux à partir du corps cellulaire et en s'en éloignant, jusqu'à ses cibles.

7.2.1.2 Mais les différences d'un neurone à l'autre sont nombreuses

- **Selon la disposition générale des prolongements par rapport au corps cellulaire, on distingue des neurones unipolaires** (qui n'ont qu'un seul prolongement), **bipolaires** (qui ont un prolongement afférent et un prolongement efférent), **pseudo-unipolaires** (ayant un prolongement unique qui se bifurque à distance du corps cellulaire en un prolongement afférent et un prolongement efférent) ou **multipolaires** (qui ont des prolongements multiples : un seul axone, mais de nombreux dendrites).
- **Selon la forme du corps cellulaire**, on reconnaît des neurones étoilés, fusiformes, côniques, polyédriques, sphériques, pyramidaux (selon leur volume, on distingue les cellules pyramidales en petites, moyennes, grandes ou géantes).
- **Selon l'organisation dans l'espace des ramifications dendritiques on distingue des neurones isodendritiques**, (divergence des dendrites dans toutes les directions), **allodendritiques** (asymétrie limitée de l'arbre dendritique) **ou idiodendritiques** (organisation spécifique de l'arbre dendritique).
- **La longueur de l'axone diffère dans les neurones de Golgi type I** (neurones de projection) qui ont un axone long - pouvant atteindre plus d'un mètre - **et dans les neurones de Golgi type II** (neurones d'association) dont l'axone, court, ne sort pas des environs immédiats du corps cellulaire.



7.2.2 La structure des neurones est caractéristique

7.2.2.1 Le noyau, volumineux et sphérique, contient un gros nucléole

La plupart des neurones possèdent, au milieu de leur corps cellulaire, un noyau unique, volumineux, sphérique, clair, à chromatine dispersée, avec un gros nucléole, arrondi, dense, bien visible en MO.

7.2.2.2 Le cytoplasme est riche en organites, mais leur répartition n'est pas homogène

L'appareil de Golgi, habituellement volumineux, est situé dans le corps cellulaire, en position juxta-nucléaire

Les corps de Nissl se situent dans le corps cellulaire et éventuellement dans les dendrites

L'examen en MO de préparations colorées par des bleus basiques montre que le cytoplasme du corps cellulaire neuronal et de la partie proximale des dendrites contient un matériel intensément basophile réparti de façon variable et se présentant sous forme de blocs assez volumineux ou au contraire d'un fin semis de granulations. Ces corps de Nissl correspondent, en ME, à des amas de citernes de réticulum endoplasmique granulaire entre lesquels se trouvent de nombreux ribosomes libres souvent arrangés en petites rosettes de 5 à 6 grains (polysomes). L'abondance de cet ergastoplasme est le témoin de l'importance des synthèses protéiques de la cellule nerveuse.

Présents également dans les dendrites, les corps de Nissl sont par contre totalement absents de l'axone et de son cône d'implantation.

Les mitochondries et le cytosquelette sont ubiquitaires, dans tout le cytoplasme neuronal

- **Les mitochondries sont nombreuses** et réparties dans le corps cellulaire, les dendrites et l'axone
- **Le cytosquelette est particulièrement riche**. Présent dans le corps cellulaire, les dendrites et l'axone, le cytosquelette est composé de **microfilaments** d'actine, de **filaments intermédiaires** (constitués de protéines de neurofilaments) et de **microtubules**. Les microtubules sont indispensables à la réalisation du flux axonal (ou transport axonal) qui permet les transports bidirectionnels d'organites (mitochondries, vésicules synaptiques, lysosomes), de canaux ioniques, de neurotransmetteurs et neuromodulateurs, d'oligomères des protéines du cytosquelette, de molécules diverses entre le corps cellulaire et les extrémités axonales. Les synthèses protéiques ont lieu dans le corps cellulaire du neurone et ne peuvent se produire dans l'axone. Ainsi, les produits nouvellement synthétisés doivent cheminer le long de l'axone pour permettre le maintien de l'intégrité de la terminaison nerveuse qui est parfois très éloignée du site du corps cellulaire. On distingue un flux axonal antérograde (rapide ou lent) allant du corps cellulaire vers la périphérie et un flux axonal rétrograde cheminant en sens inverse. Le flux axonal rapide antérograde est assuré par les kinésines qui se lient aux organites à transporter et aux microtubules axonaux. Le flux axonal rétro-



grade est assuré par les dynéines cytoplasmiques qui réalisent comme précédemment un pont protéique entre l'organite et les microtubules. Dans les deux cas, le mouvement est généré par l'activité ATPasique de ces molécules. Les mécanismes du flux axonal lent sont mal connus.

Les autres organites

En plus des principaux organites précédemment décrits, on trouve encore dans le cytoplasme neuronal du réticulum endoplasmique lisse, des lysosomes, des amas de lipofuscine (pigment jaune-brun dont l'abondance augmente avec l'âge). Les neurones adultes ne possèdent habituellement pas de centrosome.

Les cas particuliers

— **Les neurones pigmentés** du tronc cérébral contiennent dans leur cytoplasme des grains de neuro-mélanine.

— **Les neurones neuro-sécrétoires**, situés dans l'hypothalamus, renferment des vésicules de sécrétion, arrondies, denses, entourées d'un halo clair, contenant des neuro-hormones. Celles-ci sont déversées dans la circulation sanguine et agissent à distance sur des cellules-cibles de nature diverse (cf. chapitres 2 page 29 et 3 page 43).

7.2.3 La membrane plasmique neuronale est le siège des synapses

Les synapses sont des zones spécialisées de contact membranaire permettant la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à un autre neurone ou d'une cellule réceptrice à un neurone ou d'un neurone à une cellule effectrice.

Les **synapses électriques** sont des jonctions communicantes assurant le couplage électrotonique des deux neurones qu'elles relient ; a diffusion électrotonique de l'influx nerveux y est passive, bidirectionnelle, très rapide, sans fatigabilité,

Dans la pratique courante, le terme de synapse désigne en fait uniquement les **synapses chimiques**, au niveau desquelles la transmission de l'influx nerveux se fait de façon unidirectionnelle par l'intermédiaire de molécules de signalisation ou neurotransmetteurs (ou médiateurs chimiques).

Les synapses ne sont pas visibles en MO. Leur identification et leur étude morphologique nécessite la ME.

Chaque synapse comporte un élément présynaptique et un élément post-synaptique séparés par une **fente synaptique** comprise entre la **membrane présynaptique** et la membrane **postsynaptique**. Après avoir intégré les informations qu'il a reçues, le neurone y répond d'une façon univoque en libérant dans la fente synaptique un ou plusieurs neurotransmetteurs contenus dans des **vésicules synaptiques**. Ces molécules agissent directement sur le neurone post-synaptique.

7.2.3.1 L'élément pré-synaptique renferme les vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs

En dehors des **mitochondries** et du **cytosquelette**, les deux constituants les plus importants de l'élément présynaptique sont les **vésicules synaptiques** (dites aussi vésicules présynaptiques) et



l'épaississement de la membrane présynaptique. Le feuillet interne de la membrane présynaptique apparaît en effet plus épais et plus dense aux électrons que le reste de la membrane plasmique du neurone. Cette densification membranaire correspond à une structure complexe appelée **grille présynaptique**, faite de l'arrangement régulier, trigonal, de projections denses reliées par de fins microfilaments et circonscrivant ainsi des emplacements où les vésicules synaptiques peuvent se loger individuellement. De petites dépressions (synaptopores) visibles à la face externe de la membrane présynaptique s'enfoncent en regard des emplacements vésiculaires situés sur l'autre face de la membrane.
Les **vésicules synaptiques** peuvent être classées selon leur taille, leur forme, la densité de leur contenu et surtout la nature des neurotransmetteurs qu'elles déversent dans la fente synaptique. Les études en immunocytochimie et en hybridation in situ ont bien montré que la co-localisation de différents neurotransmetteurs et/ou neuromodulateurs dans une même synapse est fréquente.

Les petites vésicules synaptiques renferment des neurotransmetteurs classiques

Elles sont groupées près des « zones actives » de la membrane présynaptique. Après leur exocytose, elles sont recyclées et remplies localement. Leur membrane est riche en **synaptophysine**, protéine transmembranaire majeure des petites vésicules synaptiques du SNC et du SNP ainsi que des cellules neuroendocrines. Ces vésicules ne contiennent pas de protéines solubles du type de la chromogranine.

On distingue 3 variétés de petites vésicules synaptiques : 1) **les petites vésicules synaptiques sphériques à centre clair** ont un contenu transparent aux électrons, fait d'acétylcholine, d'acides aminés excitateurs (glutamate ou aspartate) et/ou de purines (ATP, adénosine) ; 2) **les petites vésicules synaptiques sphériques à centre dense** renferment des amines biogènes (catécholamines [noradrénaline, adrénaline, dopamine], sérotonine, histamine) et/ou des purines ; 3) **les petites vésicules synaptiques ovalaires à centre clair** contiennent souvent des neurotransmetteurs inhibiteurs comme le GABA (acide gamma-amino-butyrique) ou la glycine.

Le cycle des petites vésicules synaptiques dans la terminaison nerveuse requiert successivement : 1) le remplissage des vésicules avec le neurotransmetteur, 2) la translocation des vésicules vers les zones actives de la membrane présynaptique, 3) l'arrimage des vésicules à la membrane plasmique présynaptique, 4) la fusion des membranes avec ouverture de « pores » de fusion, 5) la libération du neurotransmetteur par exocytose dans la fente synaptique, 6) le recyclage membranaire des vésicules. La fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique et l'exocytose du neurotransmetteur sont déclenchées par l'arrivée du potentiel d'action (influx nerveux) qui, lorsqu'il atteint l'extrémité synaptique, entraîne la dépolarisation de la membrane présynaptique et, par voie de conséquence, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants situés dans cette membrane et donc l'entrée de Ca^{++} dans la terminaison présynaptique.

Le mécanisme intime par lequel le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique répond à la description générale du phénomène d'exocytose qui a été exposée dans le chapitre 3 page 43. Le rôle majeur est donc dévolu au complexe formé par l'interaction des protéines cytoplasmiques NSF et SNAPs avec les glycoprotéines membranaires v-SNAREs et t-SNAREs. La synaptotagmine (calmodulin-binding protéine transmembranaire présente dans toutes les vésicules synaptiques) joue un rôle majeur dans le déclenchement du processus d'exocytose par le Ca^{++} entré dans la cellule.

Les grandes vésicules synaptiques à centre dense renferment des neuropeptides, éventuelle-



ment associés à des neurotransmetteurs classiques

Les grandes vésicules synaptiques à centre dense sont sphériques, d'un diamètre supérieur à celui des petites vésicules synaptiques et contiennent en leur centre un grain dense aux électrons séparé de la membrane par un halo clair. Elles sont produites dans le corps cellulaire au niveau de l'appareil de Golgi. Elles contiennent des neurohormones ou des neuropeptides, éventuellement associés à des neurotransmetteurs classiques. Elles contiennent également des protéines solubles du type de la chromogranine.

Les neuropeptides sont plus des neuromodulateurs que des neurotransmetteurs au sens propre. On distingue les neuropeptides opioïdes (ou endorphines), agonistes endogènes naturels des récepteurs aux opiacés, et les neuropeptides non-opioïdes (ocytocine, vasopressine, somatostatine, neuropeptide Y, etc). Leur libération à partir des terminaisons nerveuses du SNC a plus de points communs avec la libération des hormones à partir des cellules endocrines qu'avec l'exocytose des petites vésicules synaptiques. L'exocytose des grandes vésicules à centre dense se distingue en effet de celle des petites vésicules synaptiques par au moins 4 points : 1) elles sont situées à distance des zones actives et les neuropeptides sont libérés de façon ectopique, c'est à dire pas directement dans la fente synaptique ; 2) il n'y a pas de recyclage local des grandes vésicules à centre dense dans les extrémités présynaptiques, car les neuropeptides sont synthétisés de novo par clivage de précurseurs peptidiques synthétisés dans le corps cellulaire ; 3) Les grandes vésicules à centre dense sont dépourvues de la plupart des protéines spécifiques associées aux petites vésicules synaptiques, ou en contiennent des quantités bien moindres (c'est le cas de la synaptophysine) ; 4) Le contenu des grandes vésicules à centre dense est libéré par une augmentation globale de la concentration en Ca^{++} et non par un couplage localisé entre les canaux calcium et l'exocytose.

Le plus souvent, l'élément pré-synaptique est une terminaison axonale

(cf. plus loin)

7.2.3.2 La fente synaptique est le très mince espace qui sépare la membrane pré-synaptique de la membrane post-synaptique

7.2.3.3 L'élément post-synaptique présente de nombreux récepteurs membranaires

En ME, la membrane post-synaptique présente un épaississement dense aux électrons plus important que celui de la membrane présynaptique.

Le neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique se fixe sur les récepteurs ionotropiques ou métabotropiques de la membrane postsynaptique.

Les récepteurs ionotropiques (ou récepteurs-canaux)

Leur ouverture est contrôlée par un neurotransmetteur. L'ouverture des **canaux sodium**, récepteurs de l'acétylcholine ou du glutamate, entraîne l'entrée de Na^{+} dans l'élément post-synaptique et par voie de conséquence une dépolarisation de la membrane de la cellule-ci-



ble et donc une excitation neuronale (**synapses excitatrices**). L'ouverture des **canaux chlore**, récepteurs du GABA ou de la glycine, entraîne une hyperpolarisation de la membrane de la cellule-cible et donc une inhibition neuronale (**synapses inhibitrices**).

Les récepteurs métabotropiques

A la différence des récepteurs ionotropiques, les récepteurs métabotropiques sont séparés des canaux ioniques dont ils règlent le fonctionnement, le couplage étant assuré par une protéine membranaire de la famille des protéines G.

La stimulation de certains neurones post-synaptiques entraîne la production de NO

NO (monoxyde d'azote ou oxyde nitrique) est produit grâce à la présence d'une enzyme, la NO-synthétase, qui peut être détectée par immunocytochimie. C'est par simple diffusion que NO est libéré à travers la membrane du neurone et qu'il pénètre dans le neurone receveur. Son rôle exact est inconnu.

Le plus souvent l'élément post-synaptique est un dendrite (synapses axo-dendritiques) ou un corps cellulaire (synapses axo-somatiques)

Les ramifications dendritiques de certains neurones (comme les cellules pyramidales du cortex cérébral et les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux) sont couvertes de très nombreuses petites protrusions, appelées épines dendritiques, qui constituent autant d'éléments post-synaptiques différenciés.

Il existe également des synapses axo-axoniques, où une terminaison axonale présynaptique entre en contact avec l'axone d'un autre neurone soit au niveau de son segment initial, soit tout près de sa propre terminaison ; dans ce dernier cas, cette synapse axo-axonique sert à inhiber le fonctionnement de la terminaison axonale sur laquelle elle fait contact (phénomène de l'inhibition présynaptique).

Plus rarement, il s'agit de synapses dendro-dendritiques, dendro-somatiques, dendro-axoniques, somato-dendritiques, somato-somatiques ou somato-axoniques.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 8

Le système nerveux central. Le système nerveux périphérique

8.1 Le système nerveux central

8.1.1 Eléments constitutifs

Le SNC est constitué de neurones (voir chapitre 7 page 85), de cellules gliales, de capillaires sanguins et de MEC.

8.1.1.1 Les cellules gliales

Il existe 4 variétés de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules épendymaires et les cellules microgliales. Les termes de cellules névrogliques, de névroglie ou de glie sont synonymes de celui de cellules gliales.

Les astrocytes

Se reporter à l'Atlas of Ultrastructural Neurocytology, sur les astrocytes.

De forme étoilée, les astrocytes sont faits d'un corps cellulaire contenant le noyau et de prolongements cytoplasmiques diversement ramifiés. En ME, ils se caractérisent par l'abondance, dans le cytoplasme du corps cellulaire et des prolongements, de filaments intermédiaires (gliofilaments) riches en **GFAP** (protéine glio-fibrillaire acide) et de **grains de glycogène**. Ce stock glycogénique constitue la principale réserve énergétique cérébrale. La membrane astrocytaire contient de nombreux canaux ioniques voltage-dépendants (canaux-Na^+, canaux-K^+, canaux-Ca^{++}, canaux-Cl^-) ainsi que des canaux ioniques mécano-sensibles activés par l'étirement (et probablement impliqués dans la régulation du volume cellulaire). On y trouve également un certain nombre de transporteurs ioniques actifs (pompes et échangeurs) et des récepteurs membranaires pour de nombreux ligands (neurotrans-



metteurs, neuropeptides, cytokines, etc). Enfin, de nombreuses jonctions communicantes existent entre les astrocytes et entre les neurones et les astrocytes.

Les astrocytes synthétisent et sécrètent des neurostéroïdes. Ils contiennent des récepteurs nucléaires pour les hormones thyroïdiennes, pour les stéroïdes sexuels et pour les corticostéroïdes surrénaliens.

Les nombreux prolongements cytoplasmiques des astrocytes sont de 4 grands types : 1) un grand nombre de prolongements cytoplasmiques forment une sorte de réseau qui joue un rôle de support structural au sein du parenchyme du SNC ; 2) de petites languettes partant des prolongements cytoplasmiques précédents entourent étroitement les synapses et permettent ainsi la sélectivité de la transmission nerveuse en empêchant la diffusion des neurotransmetteurs ; 3) certains prolongements cytoplasmiques (ou pieds vasculaires des astrocytes) entourent complètement les capillaires sanguins et les séparent des neurones ; 4) enfin, la surface du névraxe est formée par la juxtaposition de prolongements cytoplasmiques astrocytaires réalisant le revêtement astrocytaire marginal du SNC.

Les oligodendrocytes

Consulter l'Atlas of Ultrastructural Neurocytology, sur les oligodendrocytes.

Les oligodendrocytes possèdent un corps cellulaire de petit volume d'où partent quelques prolongements cytoplasmiques, plus fins et moins nombreux que ceux des astrocytes. Les oligodendrocytes de la substance blanche élaborent la myéline du SNC.

Les cellules microgliales appartiennent au système des monocytes/macrophages

En MO, les cellules microgliales (ou microglie) apparaissent comme des cellules de petite taille, avec un noyau arrondi ou ovalaire, dense et un cytoplasme visualisé soit par des colorations argentiques, soit surtout actuellement par des lectines ou des anticorps monoclonaux. Les cellules microgliales proviennent des monocytes sanguins ayant pénétré dans le parenchyme du SNC et peuvent, lors de lésions du tissu nerveux, s'activer et se transformer en macrophages. Les cellules présentatrices de l'antigène dans le SNC sont les cellules microgliales. Lorsqu'elles sont activées, les cellules microgliales sécrètent de nombreuses molécules dont plusieurs cytokines, des protéases, des anions superoxyde et de l'oxyde nitrique NO.

Les épendymocytes constituent le revêtement du système ventriculaire

Voir plus loin.

8.1.1.2 Les capillaires sanguins

Les capillaires du SNC sont des capillaires continus, faits de cellules endothéliales jointives entourées par une MB continue se dédoublant par endroits pour envelopper des péricytes. Les pieds vasculaires des astrocytes entourent complètement les capillaires, dont ils restent séparés par la MB. Ils se distinguent morphologiquement des capillaires continus banals par trois points essentiels : 1) la présence de jonctions intercellulaires de type zonula occludens, 2) la rareté des vésicules de pinocytose, et 3) l'abondance des mitochondries. De ce fait, les capillaires sanguins jouent un rôle essentiel dans la restriction des échanges entre le sang et le SNC (« barrière sang-cerveau »).
Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux sont hautement polarisées et la membrane plasmique luminale présente une architecture moléculaire (en particulier enzymatique) différente de celle de la membrane abluminale. L'absence de pores et la présence de jonctions occludens continues font que les nutriments hydrosolubles doivent, pour pénétrer dans le cerveau, utiliser la voie



de transporteurs membranaires. Ces transporteurs membranaires assurent la sélectivité de la barrière sang/cerveau. C'est ainsi que sont captées préférentiellement dans le sang et transportées vers le tissu nerveux des macromolécules telles que le D-glucose (grâce à un transporteur de glucose, le GLUT1), des peptides et des acides aminés.

8.1.1.3 La MEC du SNC

Le volume du compartiment extra-cellulaire est important si l'on envisage l'étendue des surfaces de contact entre les innombrables prolongements neuronaux et gliaux. Représentant de 20 à 30 % du volume tissulaire total, son rôle est fondamental. Les neurones n'ont en effet aucun contact direct avec les capillaires et leurs échanges avec le sang peuvent s'effectuer par l'intermédiaire des astrocytes ou par diffusion dans l'espace extra-cellulaire. Cet espace extra-cellulaire contient les éléments de la MEC du SNC, ainsi répartie entre les neurones, les cellules gliales et les capillaires sanguins. La nature et la proportion des protéines, glycoprotéines et protéoglycanes qui composent la MEC du SNC sont différentes de celles de la MEC des autres tissus : elle est moins riche en collagènes, en fibronectine et en laminine, mais contient en revanche plus de protéoglycanes et de glycoprotéines ; elle contient également des protéases extracellulaires et des inhibiteurs des protéases.

8.1.2 L'organisation tissulaire

Le parenchyme du SNC est organisé en substance grise (SG) et substance blanche (SB). Sa surface profonde est bordée par le revêtement épendymaire. Sa superficie est formée par le revêtement astrocytaire marginal.

8.1.2.1 La SG contient tous les corps cellulaires neuronaux et toutes les synapses du SNC

La SG correspond aux régions où s'établissent les connexions interneuronales (synapses). C'est dans la SG que siègent toutes les synapses du SNC. C'est à son niveau que sont intégrées les informations et construit le signal. Elle est donc constituée par le groupement des corps cellulaires neuronaux et de leurs prolongements qui se fait suivant une organisation spatiale particulière à chaque région (architectonie), par des cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, microglie) et par des capillaires. Les oligodendrocytes sont souvent situés tout contre les corps cellulaires des neurones (oligodendrocytes satellites). De ce fait, on suppose l'existence de relations métaboliques étroites entre oligodendrocytes et neurones.
On appelle *neuropile* les plages de SG situées entre les corps cellulaires neuronaux, les corps cellulaires gliaux et les capillaires sanguins ; le neuropile, tel qu'il apparaît en ME, est donc constitué par l'enchevêtrement d'innombrables prolongements cytoplasmiques neuronaux (axones et dendrites) et gliaux, de calibre variable et souvent impossibles à identifier précisément. Tous ces éléments sont jointifs et ne laissent entre leurs membranes plasmiques qu'un espace de 20 à 25 nm qui définit le compartiment extra-cellulaire de la SG (voir plus haut). Les neurones n'ont aucun contact direct avec les capillaires et leurs échanges avec le sang s'effectuent par l'intermédiaire des



astrocytes ou par diffusion dans la MEC des espaces extra-cellulaires.

8.1.2.2 La SB, dépourvue de synapses, est essentiellement faite de faisceaux d'axones myélinisés

Là aussi, les éléments sont jointifs et ne laissent que peu d'espace extra-cellulaire. Le fait structural dominant est le groupement en faisceaux des axones myélinisés. Les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, microglie) sont groupées entre ces faisceaux ou allongées suivant leur axe longitudinal. Les capillaires sanguins sont peu nombreux. La SB est avant tout un organe de conduction et son organisation très différente de celle de la SG va de pair avec une activité métabolique moindre.

Dans la SB, les oligodendrocytes forment la myéline

Disposés entre les fibres nerveuses myélinisées, les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline du SNC par l'enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones. La structure membranaire régulièrement spiralée et périodique de la myéline s'explique par cet enroulement et par l'accolement consécutif des membranes plasmiques des prolongements cytoplasmiques oligodendrogliaux. L'oligodendrocyte envoie un certain nombre de prolongements qui s'enroulent autour des axones adjacents. Ainsi un oligodendrocyte myélinise en moyenne une quarantaine d'internodes situés sur des fibres nerveuses différentes dans le système nerveux central. Les oligodendrocytes enroulent leur propre membrane plasmique en couches superposées qui forment une spirale serrée autour de l'axone sur un segment de fibre nerveuse appelée **internode** (ou segment interannulaire), séparé des internodes adjacents par les **nœuds de Ranvier**, dépourvus de myéline, au niveau desquels l'axone est entouré par des prolongements astrocytaires. La disposition des lamelles myéliniques au niveau des nœuds de Ranvier s'explique par le mode de formation de la myéline et par le fait que la longueur de chaque tour de spire va en croissant de l'axone vers la périphérie.

En ME, la myéline apparaît comme une structure lamellaire spiralée

En coupe transversale, la myéline se présente comme une structure lamellaire spiralée, régulièrement arrangée, constituée par l'alternance de lignes denses majeures (ou périodiques) et de bandes claires (intrapériodiques). Chaque bande claire est elle même divisée en deux parties égales par une (ou deux) lignes denses mineures ou intrapériodique(s) plus fine(s). La disposition périodique de la myéline résulte de la conjonction de trois phénomènes : (1) l'aplatissement d'une portion de la cellule myélinisante en un mince feuillet dépourvu de cytoplasme (fusion des faces internes des membranes cytoplasmiques réalisant la ligne dense majeure) ; (2) l'enroulement de ce feuillet autour de l'axone ; (3) et le raprochement des tours de spire avec accolement des faces externes des membranes cytoplasmiques (réalisant la ou les lignes denses mineures) : ce compartiment extracellulaire intramyélinique est séparé de l'espace extracellulaire général par des complexes de jonction.

La différence de rapprochement des membranes selon qu'il s'agit de l'accolement de leurs faces internes ou de leurs faces externes, est liée à une différence dans la composition protéique des deux faces de la membrane. La composition protéique différente de la myéline centrale et de la myéline périphérique (cf infra) se traduit morphologiquement par une pé-



riodicité légèrement différente des deux types de myéline.

La composition chimique de la myéline est très particulière

En effet la myéline centrale contient 70 % de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30 % de protéines ; ce rapport est inversé dans la membrane des autres types cellulaires. Cette richesse en lipides exclut l'eau et les ions qui y sont dissouts, et fait de la myéline un bon isolant électrique. **Les principales protéines spécifiques de la myéline du SNC sont la PLP** (ProteoLipid Protein), la **MBP** (Myelin Basic Protein) et la **MAG** (Myelin Associated Glycoprotein).

La myélinisation des axones accélère la conduction de l'influx nerveux, au moindre coût énergétique et dans le minimum d'espace possible

Les fibres myélinisées dont les axones sont les plus larges ont les gaines de myéline les plus épaisses (c'est à dire ayant le plus grand nombre de tours de spire), les internodes les plus longs, et la vitesse de conduction la plus élevée.

- **L'accélération de la conduction nerveuse**. Les nœuds de Ranvier constituent une zone de faible résistance électrique au niveau de laquelle à peu près tous les canaux Na^+ de l'axone sont concentrés ; ils constituent donc la zone privilégiée pour le déclenchement des potentiels d'action. Les propriétés d'isolant électrique de la myéline facilitent la propagation passive au nœud suivant des courants associés au potentiel d'action nodal, la conduction nerveuse le long de l'axone myélinisé s'effectuant de façon saltatoire d'un nœud de Ranvier à l'autre.
- **L'économie d'énergie**. L'énergie métabolique axonale est conservée en cas de myélinisation puisque l'excitation active nécessaire à la propagation de l'influx est restreinte aux petites régions nodales.
- **L'économie d'espace**. La vitesse de conduction est proportionnelle au diamètre de la fibre pour une fibre myélinisée et à la racine carrée du diamètre pour une fibre non myélinisée, ce qui explique la prodigieuse économie d'espace qui résulte de la myélinisation.

8.1.2.3 L'épendyme

Les épendymocytes (ou cellules épendymaires) forment un épithélium cubique ou prismatique simple cilié assurant le revêtement des cavités ventriculaires du SNC (ventricules latéraux, troisième ventricule, aqueduc de Sylvius, quatrième ventricule, canal de l'épendyme) et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le LCR et le SNC. Les faces latérales des cellules épendymaires sont reliées par des zonula adhaerens et d'abondantes jonctions communicantes, mais il n'existe pas de zonula occludens. Leur pôle apical est cilié et présente, entre les cils, de nombreuses microvillosités dont le glycocalyx joue un rôle important dans les échanges avec le LCR. Leur pôle basal émet un prolongement cytoplasmique qui s'enchevêtre avec les prolongements cytoplasmiques des astrocytes sous-épendymaires. Les cellules épendymaires expriment la GFAP et la vimentine.
L'épendyme règle les mouvements d'eau entre le LCR et le compartiment extracellulaire du système nerveux central ; il exerce également une activité d'endocytose, de phagocytose et de dégradation lysosomiale vis à vis de diverses molécules ou particules présentes dans le LCR.



8.1.2.4 Le revêtement astrocytaire marginal

La superficie de tout le névraxe est formée par la juxtaposition de prolongements cytoplasmiques astrocytaires dont la face externe est en contact, par l'intermédiaire d'une MB continue, avec le LCR (liquide céphalo-rachidien ou liquide cérébro-spinal) contenu dans les mailles de la leptoméninge.

8.1.3 La répartition de la SG et de la SB au sein du SNC répond à des critères précis

Dans l'ensemble, la SG est profonde, située autour des cavités épendymaires : axe gris de la moelle, noyaux gris du tronc cérébral et au niveau de l'encéphale, ganglions de la base (noyaux gris centraux) : thalamus, noyaux caudés et noyaux lenticulaires. La SB est plus périphérique : cordons de la moelle, centre ovale.

8.1.3.1 L'exemple d'une coupe de moelle épinière

L'exemple le plus simple permettant de mettre en place les éléments constitutifs du SNC est celui d'une coupe horizontale de la moelle épinière.

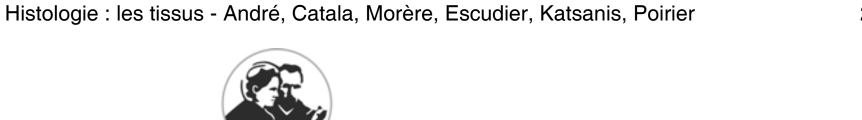
A faible grandissement en MO

Sur une coupe horizontale de moelle épinière humaine colorée par l'hématéine-éosine, après fixation au formol et inclusion en paraffine, à faible grandissement en MO, on repère aisément, un axe de substance grise, en forme de X, avec de chaque côté une corne antérieure (ou ventrale), une corne postérieure (ou dorsale) et - au niveau de la moelle thoracique - une corne intermédiaire (ou latérale). Cet axe gris est centré par le canal de l'épendyme et est entouré par des cordons de substance blanche : cordons antéro-latéraux et cordons postérieurs. La racine antérieure (ou ventrale), motrice, part de la corne antérieure. La racine postérieure (ou dorsale) entre dans la moelle au niveau de la corne postérieure. Le ganglion spinal (ou rachidien) est situé sur le trajet de la racine postérieure. Plus loin, les deux racines se réunissent pour former un nerf périphérique.

A des grandissements supérieurs

— **L'axe de SG**

La corne antérieure contient les corps cellulaires des motoneurones alpha, multipolaires, polyédriques, de grande taille, isodendritiques, de Golgi type I. En dehors des corps cellulaires des neurones, seuls les noyaux des cellules gliales sont bien visibles ; les uns, relativement arrondis, volumineux et clairs, appartiennent à des astrocytes, les autres également arrondis, mais plus petits et plus sombres, à des oligodendrocytes et à des cellules microgliales. Les capillaires sanguins sont très nombreux. L'espace compris entre les corps cellulaires neuronaux, les cellules gliales et les capillaires sanguins est grossièrement amorphe. Il est dépourvu de structures morphologiquement identifiables et est inaccessible à une analyse morphologique précise en MO. Il cor-



respond au neuropile, dont seule la ME permet l'étude. C'est dans ce neuropile que siègent les synapses, mais la MO ne permet pas de les voir.

— **Le canal de l'épendyme**

Au niveau de la moelle, la lumière du canal épendymaire est souvent virtuelle et il n'est pas rare de ne voir qu'un petit amas de cellules épendymaires sans lumière décelable.

— **Les cordons de SB**

Les cordons de SB de la moelle correspondent à des axones myélinisés groupés en faisceaux parallèles. Ces axones appartiennent à plusieurs groupes de neurones de situation anatomique et de signification physiologique différente. Ceux formant les cordons postérieurs proviennent de corps cellulaires neuronaux situés dans les ganglions spinaux et véhiculent la sensibilité profonde vers le bulbe, puis le thalamus et le cortex cérébral. Les axones des cordons antéro-latéraux correspondent les uns à des voies ascendantes (partant de la corne postérieure de la moelle et se dirigeant vers le cervelet, le thalamus ou d'autres régions de l'encéphale), les autres à des voies descendantes (notamment le faisceau pyramidal) apportant aux motoneurones de la corne antérieure de la moelle les ordres venus des structures supérieures de l'encéphale.

En MO, sur une coupe horizontale de moelle épinière techniquée de façon routinière, les faisceaux d'axones myélinisés se présentent comme un groupement côte à côte de sections circulaires comprenant un centre punctiforme éosinophile correspondant à l'axone coupé transversalement et une couronne vidée de son contenu par les solvants des graisses et correspondant à la gaine de myéline entourant l'axone. Les noyaux de cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes) sont moins bien visibles que dans la SG. Les capillaires sanguins sont beaucoup moins abondants que dans la SG.

Les colorations dites myéliniques permettent de visualiser les gaines de myéline, en noir (coloration de Loyez à la laque d'hématoxyline) ou en bleu-vert (luxol-fast blue). La coloration de Bodian au protéinate d'argent, qui colore les axones en noir, peut être fructueusement associée à la coloration par le bleu luxol.

8.1.3.2 Deux exceptions : le cortex cérébral et le cortex cérébelleux

La surface des hémisphères cérébraux et du cervelet fait exception en ce sens qu'elle est revêtue par une épaisse couche de substance grise, appelée manteau ou cortex.

Les hémisphères cérébraux

Le cortex cérébral est organisé en couches parallèles à la surface et en colonnes perpendiculaires. L'aspect et la répartition des neurones varient d'un endroit à l'autre du cortex ce qui permet de dresser une véritable carte cytoarchitectonique du cortex cérébral et de distinguer des aires fonctionnellement différentes.

Le cervelet

Le cortex cérébelleux est organisé en 3 couches parallèles à la surface et son aspect histologique est identique d'un endroit à l'autre.



8.2 Le système nerveux périphérique

8.2.1 Les nerfs périphériques

8.2.1.1 Qu'elles soient myélinisées ou amyéliniques, les fibres nerveuses périphériques associent toujours un ou des axones à une succession de cellules de Schwann

En effet, qu'ils soient ou non myélinisés, les axones des nerfs périphériques sont toujours entourés par des cellules de Schwann. L'ensemble « axone(s) + succession de cellules de Schwann » est désigné par le terme de « fibre nerveuse périphérique ».
Chaque cellule de Schwann est limitée par une membrane plasmique revêtue d'une MB ; elle possède un noyau ovalaire allongé et un cytoplame contenant les organites habituels de la cellule ainsi que diverses inclusions ; et surtout, elle est caractérisée et définie par le fait qu'elle entoure un ou plusieurs axones invaginés dans des dépressions de sa membrane plasmique ; les rapports précis qu'affectent les axones avec les cellules de Schwann qui leur sont associées permettent de reconnaître deux types fondamentaux de fibres nerveuses périphériques : les fibres nerveuses amyéliniques et les fibres nerveuses myélinisées.

8.2.1.2 Une fibre nerveuse périphérique amyélinique est constituée par un faisceau d'axones associés à une même séquence de cellules de Schwann

Chaque axone est logé dans une invagination de la cellule de Schwann et apparaît ainsi suspendu à la surface de la cellule par un « mésaxone ». Ce mode d'engainement des axones par la cellule de Schwann varie grandement en complexité selon les fibres. Parfois, il n'y a que quelques axones associés à chaque cellule de Schwann ; dans d'autres cas, les axones sont très nombreux et l'on peut alors trouver un mésaxone principal se divisant en mésaxones secondaires pour aller entourer chaque axone.
Par définition, une fibre nerveuse périphérique amyélinique est totalement dépourvue de myéline.

8.2.1.3 Une fibre nerveuse périphérique myélinisée est constituée par un seul axone myélinisé, associé à une même séquence de cellules de Schwann

Les techniques usuelles de MO ne permettent pas une bonne étude histologique des fibres nerveuses périphériques ; toutefois, la coloration de Bodian-luxol qui colore les axones en noir et les gaines de myéline en bleu des mers du sud permet sur coupes à paraffine une première analyse des fibres myélinisées. Par la méthode du teasing (ou dissociation des fibres), avec une coloration par l'acide osmique, les fibres nerveuses myélinisées sont accessibles à une étude histologique permet-



tant de voir les internodes (entre deux nœuds de Ranvier successifs), de constater l'état normal ou non de la gaine de myéline, de mesurer leur longueur.
Dans le SNP, au cours des premiers stades du développement, l'axone qui deviendra myélinisé se comporte comme les axones non myélinisés, c'est à dire qu'il s'invagine dans une dépression de la cellule de Schwann qui finit par l'entourer presque complètement en laissant un mésaxone. Ensuite, les feuillets externes de la membrane plasmique fusionnent au niveau du mésaxone qui devient alors virtuel. Ainsi transformé, le mésaxone s'allonge et s'enroule en spirale autour de l'axone. Au début, les différents tours de spire du mésaxone sont séparés les uns des autres par du cytoplasme de la cellule de Schwann, mais ensuite, un accolement se réalise qui fait disparaître le cytoplasme intermédiaire.

La myéline compacte (ou serrée)

Une fois la myélinogénèse achevée, la myéline prend l'aspect ultrastructural d'une **structure lamellaire spiralée périodique**.

— **La ligne dense majeure ou périodique**, formée par l'accolement des faces cytoplasmiques de la membrane plasmique de la cellule de Schwann, se situe à l'emplacement où se trouvait le cytoplasme.
— **La double ligne dense mineure ou intrapériodique**, située entre les lignes denses majeures, correspond à l'apposition des faces extracellulaires de la membrane plasmique de la cellule de Schwann, et se situe donc dans la continuité de l'espace extra-cellulaire.

De part et d'autre de la spirale compacte ainsi constituée, persiste un court mésaxone, situé dans la continuité de la double ligne dense mineure, et reliant la membrane plasmique de la cellule de Schwann respectivement à la lamelle de myéline la plus externe (**mésaxone externe**) et la plus interne (**mésaxone interne**).
Une cellule de Schwann myélinise un seul internode d'une seule fibre nerveuse périphérique. Les nœuds de Ranvier sont le siège d'un enchevêtrement cytoplasmique des deux cellules de Schwann adjacentes.

La myéline non-compacte

— **Les incisures de Schmidt-Lanterman**. Ce sont des incisures transversales qui apparaissent en ME comme une dissociation focale des lignes denses majeures s'expliquant par des manques partiels d'accolement qui entraînent la persistance entre les tours de spire d'un peu de cytoplasme schwannien.
— **Les languettes paranodales**. Aux incisures, s'associe un réseau cytoplasmique marginal, ou bride latérale, qui apparaît comme des languettes superposées de cytoplasme situées en bordure du nœud de Ranvier. Dans les deux cas, des jonctions communicantes « réfléchies » existent entre les portions de cytoplasme schwannien séparées par des lamelles myéliniques. Ces réseaux cytoplasmiques permettent le renouvellement moléculaire et la circulation entre le corps cellulaire et les différentes régions de la myéline.

L'architecture moléculaire de la myéline du SNP est différente de celle de la myéline du SNC

Dans le SNP, les protéines les plus abondantes sont les protéines P0, P1, et P2, auxquelles s'ajoutent des protéines minoritaires dont la pathologie humaine indique le rôle physiologique important telles que la peripheral myelin protein (**PMP 22**), la **MAG** (Myelin-



Associated-Glycoprotein) et la **connexine 32**.

8.2.1.4 Dans les troncs nerveux, les fibres nerveuses se groupent en fascicules

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses périphériques, myélinisées et amyéliniques, groupées en fascicules (ou faisceaux). Chaque fascicule est limité par son périnèvre. A l'intérieur de chaque fascicule, entre les fibres nerveuses, se trouve l'endonèvre. L'ensemble des fascicules est maintenu par l'épinèvre.

L'endonèvre est le tissu conjonctif lâche situé à l'intérieur des fascicules
Il comporte des fibroblastes dispersés, quelques mastocytes et de nombreuses microfibrilles de collagène orientées longitudinalement. Il contient de nombreux capillaires sanguins de type continu, dont l'endothélium est le siège d'une barrière entre le sang et les fibres nerveuses périphériques analogue à la barrière sang-cerveau du système nerveux central.

L'épinèvre est le tissu conjonctif dense qui enveloppe le tronc nerveux et réunit les uns aux autres ses différents fascicules
Il est fait de fibroblastes et de faisceaux de microfibrilles de collagène ; il contient un nombre variable d'adipocytes et de nombreux vaisseaux sanguins (vasa nervorum).

Le périnèvre entoure chaque fascicule
Chaque fascicule nerveux est entouré par une dizaine de couches de cellules périneurales aplaties, solidarisées par des jonctions intercellulaires, et revêtues par une MB, disposées concentriquement et séparées les unes des autres par quelques microfibrilles de collagène le plus souvent longitudinales.

8.2.2 Les ganglions nerveux

8.2.2.1 Les axones des fibres nerveuses périphériques sont issus d'un corps cellulaire neuronal

Les corps cellulaires neuronaux d'où partent les axones des fibres nerveuses périphériques sont regroupés soit dans les **noyaux des nerfs moteurs** situés dans la substance grise du névraxe (moelle épinière et tronc cérébral), soit dans des **ganglions nerveux**.
Un ganglion nerveux est constitué par un amas de corps cellulaires neuronaux entourés par des cellules capsulaires, avec les neurites (dendrites et axones) qui en naissent, qui s'y terminent ou qui le traversent. Il comprend un stroma conjonctif en continuité avec l'enveloppe fibreuse du ganglion. Il existe deux grands types de ganglions.

8.2.2.2 Les ganglions sensitifs spinaux et crâniens

Les ganglions nerveux sensitifs spinaux (ou rachidiens) et leurs équivalents situés sur le trajet des nerfs crâniens sensitifs contiennent le corps cellulaire des neurones sensitifs pseudo-unipolaires



(neurones en T). Les corps cellulaires neuronaux, volumineux, sphériques, sont centrés par un gros noyau clair nucléolé et sont entourés par des cellules capsulaires (ou cellules satellites). Aucune synapse ne s'y fait. Le stroma conjonctivo-vasculaire est en continuité avec l'enveloppe conjonctive fibreuse du ganglion.

8.2.2.3 Les ganglions sympathiques et parasympathiques

Ces ganglions, qui appartiennent au système nerveux végétatif, contiennent le corps cellulaire des neurones végétatifs (sympathiques ou parasympathiques) dits post-ganglionnaires. De nombreuses synapses s'y effectuent.

8.2.3 Les terminaisons nerveuses

8.2.3.1 Les terminaisons nerveuses afférentes

Ce sont des récepteurs capables de transformer une stimulation mécanique, chimique ou thermique en un message afférent. L'élément fondamental de leur structure est la terminaison du prolongement périphérique d'une cellule nerveuse en T du ganglion rachidien ou crânien.
Les unes sont des terminaisons nerveuses libres (comme on en voit entre les kératinocytes de la peau ou entre les cellules de l'épithélium antérieur de la cornée), qui sont des récepteurs de la douleur.
Les autres sont des terminaisons nerveuses entourées d'une structure plus ou moins complexe formant un récepteur, encapsulé ou non.

8.2.3.2 Les terminaisons nerveuses efférentes

La variété la mieux connue est la jonction neuromusculaire (cf. chapitre 9 page 105). Les terminaisons efférentes au niveau des cellules musculaires lisses et des glandes se présentent comme des terminaisons nerveuses libres.




faculté de médecine
Pierre et Marie CURIE

Chapitre 9

Les tissus musculaires

9.1 Caractéristiques générales

Les cellules musculaires (myocytes ou fibres musculaires) possèdent un certain nombre de caractéristiques communes.

— Elles sont spécialisées dans la production d'un travail mécanique, la **contraction musculaire.**
— Leur cytoplasme contient un **matériel protéique filamentaire contractile**, les myofilaments d'actine (associés à des filaments de tropomyosine) et de myosine, ainsi que des filaments intermédiaires de **desmine**.
— Elles contiennent une concentration plus ou moins élevée de **myoglobine**, pigment respiratoire fixant de l'oxygène.
— **Leur membrane plasmique** contient de nombreux récepteurs à des molécules variées ainsi que des **transporteurs** (notamment de glucose).
— Elles sont revêtues par une **membrane basale**.
— **Le complexe dystrophine-protéines associées à la dystrophine** établit un lien entre les filaments d'actine du myocyte et la laminine de la MB. La dystrophine est une protéine située sous la membrane plasmique de tous les types de myocytes (squelettiques, cardiaques et lisses). Elle permet l'accrochage des filaments d'actine de la cellule musculaire à la laminine de la MB. En effet, elle se lie d'une part aux syntrophines (protéines intracytoplasmiques sous-sarcolemmiques) et aux filaments d'actine et d'autre part à un complexe de protéines associées à la dystrophine. Ce complexe est fait de 5 glycoprotéines transmembranaires et d'une protéine extracellulaire qui se lie à la laminine de la MB.

Au-delà de ces caractéristiques communes, on distingue **trois types différents de cellules musculaires : striées squelettiques, striées cardiaques et lisses.**



9.2 Les tissus musculaires striés

9.2.1 Le sarcomère représente l'unité élémentaire d'organisation des protéines contractiles des myocytes striés

La structure, l'ultrastructure et l'architecture moléculaire du sarcomère est identique (à quelques nuances près) dans les cardiomyocytes et les cellules musculaires striées squelettiques. Cependant, même quand des molécules portent le même nom dans les deux types de myocytes striés, il s'agit souvent d'isoformes différentes.

9.2.1.1 Les myofibrilles

Les myofibrilles sont des cylindres parallèles allongés dans le sens de la cellule, faits de la succession régulière, bout à bout, de petits cylindres identiques appelés sarcomères (ou cases musculaires). Chaque sarcomère est fait d'un faisceau de myofilaments parallèles à son grand axe. La répartition des deux contingents de myofilaments (filaments fins d'actine et filaments épais de myosine) détermine au sein du sarcomère des régions de structure différente rendant compte de la striation transversale des myofibrilles bien visible en MO.
Les filaments épais sont disposés au milieu du sarcomère à l'emplacement du **disque A** ou disque sombre. Le **disque M** correspond à leur apparent renflement médian. Dans le **disque H**, ils sont seuls présents. Par contre, dans les parties latérales du disque A, les filaments fins et épais se chevauchent, les **filaments fins** se disposant entre les filaments épais selon un mode hexagonal régulier, avec des ponts d'union. Au niveau du **disque I** ou disque clair, les filaments fins sont seuls présents. Le **disque (ou strie) Z** est marqué par l'interpénétration sur une faible distance des extrémités des filaments fins de deux sarcomères contigus, avec, à ce niveau, un double système quadratique de ponts entre les filaments fins de chacun des deux sarcomères.

9.2.1.2 Les filaments épais sont essentiellement formés de l'assemblage régulier de molécules de myosine

Chaque molécule de myosine est formée de 2 chaînes lourdes identiques et de 2 paires de chaînes légères. Les deux chaînes lourdes de la myosine sont accolées l'une à l'autre : leur longue queue forme un axe torsadé, et leur pôle globulaire émerge du filament épais sous la forme d'une tête double. L'émergence des têtes de myosine se fait selon une disposition générale ayant l'apparence d'un pas de vis. La partie distale des têtes de myosine possède deux sites de fixation, l'un pour l'ATP et l'autre pour l'actine. La tête de myosine possède une activité ATPasique activée au contact de l'actine.
Les disques M renferment des filaments de **myomésine** qui relient entre eux les filaments de myosine et les maintiennent groupés en faisceaux.
La **titine** (ou connectine) est un filament protéique qui, dans chaque demi-sarcomère, relie chaque filament épais à la strie Z. Composant « élastique », elle maintient l'alignement des filaments épais



et oppose une résistance à l'étirement excessif du sarcomère. Elle s'étend de la strie Z jusqu'à la strie M.

9.2.1.3 Les filaments fins sont essentiellement composés de polymères d'actine

L'actine est une molécule polypeptidique de forme globulaire. La polymérisation des monomères d'actine se fait sous une forme filamentaire. Les polymères d'actine s'accolent par deux pour former une longue double hélice. Les myofilaments fins sont formés de l'association de cette double hélice d'actine et de deux protéines régulatrices : la **tropomyosine**, dimère filamenteux rigide de renforcement, et la **troponine**, complexe de trois sous-unités polypeptidiques (I, C et T) disposées à intervalles réguliers le long des filaments d'actine, en regard de chaque tête de myosine, et impliquées dans la régulation de la contraction musculaire par le calcium (voir plus loin).
Parmi les nombreuses autres molécules associées aux filaments d'actine, nous citerons seulement la **tropomoduline** qui coiffe l'extrémité libre des filaments d'actine.

9.2.1.4 Les disques Z sont formés par l'organisation quadratique de filaments d'alpha-actinine

Ils servent à relier l'extrémité des filaments fins de chaque sarcomère entre elles et avec les extrémités des filaments fins du sarcomère adjacent. Ils contiennent également une des extrémités des filaments de titine et les filaments intermédiaires de desmine.

9.2.2 Les autres constituants cytoplasmiques sont situés entre les myofibrilles

9.2.2.1 De nombreuses mitochondries

Disposées en file entre les myofibrilles, les nombreuses mitochondries fournissent l'ATP nécessaire à la production d'énergie mécanique par le myocyte strié.

9.2.2.2 Des filaments intermédiaires de desmine et des microtubules

La desmine, principalement présente au niveau des stries Z, forme un réseau de filaments intermédiaires qui s'étend de la membrane plasmique à l'enveloppe nucléaire.

9.2.2.3 Le réticulum sarcoplasmique longitudinal

Il est constitué par un réseau de canalicules et de saccules anastomosés, longitudinaux, entourant chaque myofibrille et se résolvant en une citerne terminale au niveau de chaque sarcomère.



9.2.2.4 De nombreux grains de glycogène

Bien visibles en ME, ils constituent une réserve énergétique. Il existe également de nombreuses goutelettes lipidiques.

9.2.3 Le sarcolemme et la région sous-sarcolemmique présentent des différenciations fondamentales

Le terme de sarcolemme s'applique, selon les auteurs, soit à l'ensemble de la membrane plasmique et de la MB qui la tapisse, soit à la seule membrane plasmique du myocyte.

9.2.3.1 Les transporteurs de glucose

Le glucose pénètre dans le myocyte strié par diffusion facilitée grâce à deux protéines transmembranaires qui servent de **transporteurs**, **GLUT1** et **GLUT4**. **L'insuline**, l'exercice musculaire et l'hypoxie stimulent l'entrée du glucose dans la cellule.

9.2.3.2 Le système T

Le système T est un système transversal de canalicules (ou tubules) représentant des invaginations tubulaires de la membrane plasmique. Ces canalicules pénètrent dans le cytoplasme et cheminent autour des myofibrilles entre les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique longitudinal. La membrane des citernes terminales du réticulum sarcoplasmique et celle des canalicules du système T renferme de nombreux canaux calciques. La MB du myocyte passe en pont au dessus de l'origine des tubules T.

9.2.3.3 Les costamères

Les costamères, analogues aux contacts focaux, servent à attacher les **filaments d'actine** intracellulaires aux **protéines de la MEC**, en particulier à la **fibronectine**, dont les **intégrines** de la membrane plasmique constituent les récepteurs.



9.2.4 Les phénomènes moléculaires de la contraction musculaire et du couplage excitation-contraction sont maintenant bien connus

9.2.4.1 La contraction de la myofibrille

La contraction de la myofibrille striée répond à la modification des liaisons (ponts d'union) unissant les filaments d'actine et de myosine. Il en résulte une progression des filaments d'actine entre les filaments de myosine, entraînant un raccourcissement du sarcomère, donc de la myofibrille, donc du muscle. La modification structurale des liens unissant myosine et actine est associée à une hydrolyse de l'ATP musculaire, réaction étroitement dépendante de la présence d'ions Ca^{++}.
Plus le sarcomère est contracté, plus le disque H et les demi-disques I raccourcissent, alors que le disque A ne se modifie pas. Si le muscle est étiré, les conséquences sont inverses : le disque H et les demi-disques I deviennent plus larges et le disque A reste toujours identique.

9.2.4.2 Le déroulement des événements

La dépolarisation de la membrane plasmique du myocyte se propage le long des membranes du système T, puis est transférée au réticulum sarcoplasmique ; **la dépolarisation de la membrane du réticulum sarcoplasmique** permet au **Ca^{++}** qui était contenu à une concentration élevée dans les citernes du réticulum sarcoplasmique d'en sortir par des **canaux-Ca^{++}** transmembranaires et de se retrouver ainsi dans le cytosol ; **en se fixant sur la troponine C, le Ca^{++} entraîne la rupture de la liaison troponine I-actine**, ce qui permet un léger **déplacement de la molécule de tropomyosine**, dégageant ainsi les sites de liaison myosine-actine qui étaient bloqués par la tropomyosine, et entraînant un contact actine-myosine ; **ce contact actine-myosine déclenche l'activation de l'ATP-ase** (actine-dépendante) de la myosine qui catalyse l'**hydrolyse de l'ATP** (ATP donne ADP + énergie) et entraîne la **fixation de l'actine sur la myosine** et le **changement de conformation de la tête de myosine**, responsable du **déplacement du filament d'actine** et donc de la **contraction de la myofibrille** (la disposition de la tête de myosine sur le filament d'actine fait un angle d'environ 90° ; le détachement du phosphate de la tête de myosine s'associe à la libération d'énergie entraînant la fixation plus forte de la myosine sur l'actine et une rotation de 45° de la tête de myosine qui entraîne un déplacement d'environ 10 nanomètres ; la libération de l'ADP laisse la tête de myosine ancrée à l'actine).

9.3 Le tissu musculaire strié squelettique

Cernée par sa membrane plasmique entourée de sa MB, la cellule musculaire striée squelettique (ou fibre musculaire striée squelettique ou rhabdomyocyte) a la forme d'un cylindre allongé, dont le diamètre est d'environ 10 à 100 micromètres et dont la longueur excède rarement 10 cm. Elle

possède plusieurs centaines de noyaux situés en périphérie de la cellule, contre sa membrane plasmique. Son cytoplasme contient de très nombreuses myofibrilles organisées selon le modèle sarcomérique.

9.3.1 Les jonctions neuro-musculaires

9.3.1.1 La jonction neuro-musculaire est la synapse entre les terminaisons axonales du motoneurone alpha et le rhabdomyocyte

Dans un muscle squelettique normal, chaque cellule musculaire possède une innervation unique. La plaque motrice est l'endroit du sarcolemme où s'effectue la jonction neuro-musculaire. Chaque arborisation axonale repose dans une gouttière creusée à la surface de la cellule musculaire. Dans cette gouttière synaptique, l'axone repose sur la membrane plasmique de la cellule musculaire (revêtue de sa MB) dont il n'est séparé que par la fente synaptique primaire. Il renferme des mitochondries et des vésicules synaptiques et est recouvert à sa face supérieure par une cellule de Schwann. La membrane plasmique de la cellule musculaire, revêtue de sa MB, est déprimée, à ce niveau, en de multiples invaginations parallèles déterminant les fentes synaptiques secondaires dont l'ensemble constitue **l'appareil sous-neural de Couteaux**, très riche en acétylcholinestérase.

9.3.1.2 Au niveau des terminaisons axonales, plusieurs types de canaux ioniques sont présents

On trouve, comme sur toute la longueur de la fibre nerveuse, des canaux-Na^+ et des canaux-K^+ voltage-dépendants. Surtout, il existe des **canaux-Ca^{++} voltage-dépendants** qui s'ouvrent en cas de dépolarisation axonale et permettent un influx intra-cellulaire de calcium qui déclenche la fusion des **vésicules d'acétylcholine** à la membrane plasmique du neurone et donc l'exocytose brutale et massive du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Une fois libérée dans la fente synaptique, l'acétylcholine se lie à un récepteur spécifique de l'acétylcholine, situé dans la membrane plasmique de la cellule musculaire uniquement au niveau de la fente synaptique. Le **récepteur de l'acétylcholine** est une molécule transmembranaire formée de cinq sous-unités qui forment un canal ionique ligand-dépendant. Quand l'acétylcholine se lie à son récepteur, elle entraîne l'ouverture de ce dernier et l'**entrée de Na^+ dans la cellule musculaire**, ce qui entraîne la **dépolarisation de la membrane plasmique du myocyte** et donc un **potentiel d'action musculaire** se traduisant par une contraction du myocyte.
L'inactivation de l'acétylcholine de la fente synaptique se produit selon deux processus élémentaires différents. Une partie du neurotransmetteur est éliminée par diffusion passive hors de la fente. Le reste est hydrolysé en acétate et choline par l'acétylcholinestérase, enzyme synthétisée par le myocyte et excrétée dans la fente synaptique où elle s'enchâsse dans la MB.
Outre les récepteurs de l'acétylcholine situés au niveau de la plaque motrice, il existe de nombreux **récepteurs** à différentes molécules de signalisation (hormones - en particulier l'insuline -, cytokines, etc).



9.3.2 Les jonctions myo-tendineuses

Les rhabdomyocytes s'insèrent sur les os par l'intermédiaire de tendons. C'est au niveau des jonctions myo-tendineuses que les forces générées par la contraction des myofibrilles sont transmises à travers la membrane plasmique du myocyte pour agir sur le tendon. A cet endroit, la membrane plasmique du myocyte est le siège de nombreux replis qui multiplient la surface de l'interface entre la cellule et la MEC par un facteur de 10 à 50. Les microfibrilles de collagène du tendon s'enfoncent entre les évaginations cellulaires et arrivent en étroit contact avec la membrane plasmique du myocyte revêtue de sa MB.

9.3.3 Les fibres de type I et de type II

Les cellules musculaires striées squelettiques possèdent des caractéristiques morpho-fonctionnelles variables qui permettent de distinguer des myocytes de type I, de type II et de type intermédiaire aux deux précédents.

- Les myocytes de type I (ou « fibres rouges », car riches en myoglobine) sont de petit calibre et à contraction lente (essentiellement pour maintenir la station debout et les postures). Ils sont riches en mitochondries et sont donc identifiables en histo-enzymologie par leur richesse en enzymes oxydatives (SDH, NADH-TR, Cox). Ils fonctionnent principalement par la voie de la glycolyse aérobie.
- Les myocytes de type II (ou « fibres blanches », car pauvres en myoglobine) sont de grand calibre et à contraction rapide (essentiellement pour les mouvements des membres). Ils sont riches en glycogène. Ils sont identifiables en histo-enzymologie par leur richesse en ATPase à pH 9,4 et en phosphorylase. Ils fonctionnent principalement par la voie de la glycolyse anaérobie.
- Les myocytes de type intermédiaire possèdent certaines caractéristiques de ceux de type I et d'autres de ceux de type II.

Une **unité motrice**, c'est à dire l'ensemble d'un motoneurone alpha et des rhabdomyocytes qu'il innerve, est formée de cellules musculaires du même type. En effet, le type des cellules musculaires est régulé par le motoneurone alpha qui exerce une influence permanente sur elles.

9.3.4 Les fuseaux neuro-musculaires

Ce sont des récepteurs sensoriels encapsulés, répondant au degré de tension et à la vitesse d'étirement du muscle. Disposés en parallèle avec les cellules musculaires striées extrafusales, ils sont faits de cellules musculaires striées spécialisées dites intrafusales et de fibres nerveuses motrices (fibres gamma) et sensitives.



9.3.5 L'organisation du tissu conjonctif du muscle squelettique

Un muscle squelettique est constitué par des cellules musculaires striées groupées en faisceaux et assemblées par du tissu conjonctivo-vasculaire qui se répartit à plusieurs niveaux : l'**endomysium** entoure chaque myocyte, le **périmysium** entoure chaque faisceau et l'**épimysium** revêt le muscle dans son entier.

9.3.6 Les cellules satellites

Situées entre la membrane plasmique et la MB du rhabdomyocyte, les cellules satellites possèdent un seul noyau. Elles sont capables, en cas de lésion musculaire, d'être activées et de contribuer à la réparation des myocytes lésés ou à la formation de nouveaux myocytes (régénération musculaire).

9.4 Le tissu musculaire strié cardiaque

9.4.1 Le tissu musculaire strié cardiaque (ou tissu myocardique) se caractérise par son aptitude à se contracter rythmiquement et harmonieusement de façon spontanée

Les battements cardiaques et leur rythme sont déterminés par l'activité intrinsèque des cardiomyocytes du nœud sino-auriculaire. En effet, les cardiomyocytes sont spontanément excitables ; leur dépolarisation et repolarisation rythmique est indépendante du système nerveux. Le système nerveux végétatif exerce toutefois une influence sur le rythme des contractions : schématiquement, le parasympathique (acétylcholine) ralentit le cœur alors que le sympathique (noradrénaline) l'accélère.



9.4.2 Les cellules myocardiques diffèrent des cellules musculaires striées squelettiques par plusieurs points fondamentaux

9.4.2.1 L'aspect général est très différent

- Les cellules myocardiques (ou cardiomyocytes), beaucoup moins allongées que les rhabdomyocytes, ont une forme de cylindre dont les extrémités présentent des bifurcations, grâce auxquelles elles entrent en connexion avec les cellules myocardiques adjacentes pour former un **réseau tridimensionnel complexe**.
- Au lieu des centaines de noyaux sous-sarcolemmiques des rhabdomyocytes, chaque cardiomyocyte possède un **noyau, central, unique**, allongé dans le sens du grand axe de la cellule.
- Les myofibrilles divergent autour du noyau et laissent, comme dans la cellule musculaire lisse, une région axiale fusiforme dépourvue de matériel contractile et contenant divers organites cytoplasmiques.
- Les mitochondries sont plus nombreuses et les grains de glycogène plus abondants que dans les rhabdomyocytes.

9.4.2.2 La diversité des récepteurs membranaires

La membrane plasmique comporte de nombreux récepteurs (récepteurs de l'acétylcholine, récepteurs alpha-1, béta-2 et surtout béta-1 de l'adrénaline/noradrénaline, récepteurs de l'angiotensine II, canaux calciques voltage-dépendants, canaux calciques ligand-dépendants, etc).

9.4.2.3 L'absence de jonction neuro-musculaire et donc de plaque motrice

9.4.2.4 L'existence de dispositifs de jonction cellule-cellule

Des dispositifs de jonction très particuliers assurent en effet la cohésion des cellules myocardiques de l'ensemble du cœur et permettent d'une part la transmission d'une cellule à l'autre de la tension développée par la contraction des myofibrilles et d'autre part la diffusion rapide de l'excitation d'une cellule à l'autre à travers le cœur. Ces dispositifs de jonction (ou « traits scalariformes » ou « disques intercalaires » ou « stries intercalaires ») visibles en MO aux extrémités de chaque cardiomyocyte sous la forme d'un trait continu globalement transversal mais fait de la succession alternée de segments transversaux et de segments longitudinaux, apparaissent en ME comme constitués de desmosomes, de zonula adhaerens et de jonctions communicantes.

- **Les desmosomes** sont situés indifféremment au niveau des portions transversales ou longitudinales des traits scalariformes ; les filaments intermédiaires de desmine s'y attachent. Les desmosomes permettent une forte adhésion des cellules entre elles et évitent ainsi que les con-

tractions régulièrement répétées ne les détachent les unes des autres.

- **Les zonula adhaerens**, situées dans la portion transversale des disques intercalaires, servent également de jonctions d'ancrage cellule-cellule et constituent la zone de liaison entre l'extrémité des filaments d'actine des derniers sarcomères des cellules myocardiques contigües.
- **Les jonctions communicantes**, situées dans la portion longitudinale des disques intercalaires, forment des voies de faible résistance permettant la transmission intercellulaire directe des signaux contractiles. Chaque cardiomyocyte présente une dizaine environ de disques intercalaires avec ses voisins et de l'ordre d'un millier de jonctions communicantes au total, chaque jonction communicante regroupant de nombreux canaux intercellulaires.

9.4.3 Il existe trois variétés principales de cardiomyocytes

9.4.3.1 Les cardiomyocytes contractiles

Qu'ils siègent dans les ventricules ou dans les oreillettes, les cardiomyocytes contractiles correspondent - à des nuances près - au type de description.

9.4.3.2 Les cellules myoendocrines

Pauvres en myofibrilles, ces cardiomyocytes ont également une fonction endocrine. Ils contiennent de nombreuses vésicules de sécrétion, denses aux électrons, contenant le précurseur d'une famille de polypeptides collectivement connus sous le nom de **cardiodilatine** ou **Facteur Auriculaire Natriurétique**, hormones impliquées dans la régulation du volume sanguin et la composition électrolytique du liquide extra-cellulaire. Elles entraînent une vasodilatation, une baisse de la pression artérielle et une diminution du volume sanguin, avec une considérable augmentation de la diurèse et de l'élimination urinaire de sodium.

9.4.3.3 Les cellules cardionectrices

Ce sont des cardiomyocytes modifiés qui constituent le système de conduction du myocarde (**système cardionecteur**). Ces cellules sont spécialisées dans l'initiation de l'excitation (qui est myogénique) et dans la conduction de l'excitation. On en distingue deux variétés principales.

Les cellules nodales

Elles sont situées dans le nœud sino-auriculaire, le nœud auriculo-ventriculaire et le tronc du faisceau de His. Nettement plus petites que les cardiomyocytes banals, elles sont pauvres en myofibrilles et riches en glycogène. Leur aspect fusiforme et leur disposition enchevêtrée au sein d'un tissu conjonctif abondant et dense peuvent les rendre difficiles à différencier des fibroblastes qui les entourent, mais à un examen attentif on découvre leur striation transversale. C'est là que naît l'initiation de chaque battement : le nœud sino-auriculaire est le *pace-maker* de l'excitation cardiaque.



Les cellules de Purkinje

Elles sont situées dans les branches du faisceau de His et dans le réseau de Purkinje. Ce sont des cellules beaucoup plus volumineuses que les cardiomyocytes banals. Leur cytoplasme est abondant, clair, riche en glycogène et en mitochondries, pauvre en myofibrilles. La conduction de l'onde de dépolarisation se fait à une vitesse 4 à 5 fois plus élevée que dans les cardiomyocytes banals.

9.5 Le tissu musculaire lisse

Les cellules musculaires lisses (CML), ou léiomyocytes, jouent un rôle majeur dans la vie végétative. Elles se caractérisent par le fait qu'elles sont le siège de contractions spontanées, susceptibles d'être régulées par de nombreux stimuli (nerveux, hormonaux, cytokiniques) et qu'elles sécrètent de nombreuses molécules.

9.5.1 Les protéines contractiles ne sont pas organisées aussi rigoureusement que dans le muscle strié

Fusiforme et allongée, la CML comporte un noyau unique central et un cytoplasme qui présente deux zones : l'une contient les organites vitaux de la cellule et coiffe les deux pôles du noyau, l'autre occupe la plus grande partie de la cellule et est remplie de myofilaments. Son cytoplasme renferme des protéines contractiles, actine et myosine, qui ne sont pas organisées selon l'agencement précis et rigoureusement parallèle visible dans les myofibrilles du muscle strié. Seuls les microfilaments fins d'actine sont visibles en ME de routine ; ils se groupent en faisceaux irréguliers orientés selon le grand axe de la cellule, plus ou moins obliquement par rapport à celui-ci. Comme dans le muscle strié, les filaments d'actine sont associés à des molécules de tropomyosine ; en revanche, ils sont dépourvus de troponine. Les microfilaments épais de myosine ne peuvent être mis en évidence que par des techiques particulières. Les **myofilaments** d'actine et de myosine s'attachent à des **zones denses** constituées d'alpha-actinine (et donc analogues à du matériel de strie Z) et soit dispersées dans le cytoplasme soit accolées à la face interne de la membrane plasmique. A ces zones denses, s'attachent également des filaments intermédiaires de desmine et de vimentine.
Les phénomènes moléculaires de la contraction de la CML sont différents de ceux de la cellule musculaire striée ou cardiaque. Le rôle du calcium y est également essentiel, mais l'absence de troponine modifie les modalités de la liaison de l'actine à la myosine. Le premier événement est l'**afflux de calcium** dans le cytoplasme ; Ca^{++} provient soit du réticulum endoplasmique lisse soit de l'espace extra-cellulaire. Dans ce dernier cas, il pénètre à travers les **canaux-calciques voltage et/ou ligand-dépendants** du domaine cavéolaire de la membrane plasmique. Une fois dans le cytoplasme, Ca^{++} se lie à la **calmoduline** (calcium-binding protein) pour former un complexe Ca^{++}/calmoduline qui active une enzyme, la **kinase des chaines légères de myosine**, qui permet la phophorylation d'une des deux chaînes de myosine légères de chaque tête de myosine, l'énergie étant fournie par un ATP qui devient ADP. Cette phosphorylation entraîne le **démasquage du site de**



liaison de l'actine sur la tête de myosine lourde, d'où s'en suit la **liaison actine-myosine** et la contraction de la CML.

9.5.2 La présence de jonctions communicantes permet la diffusion de l'excitation entre les CML

Selon les variétés de CML, et éventuellement selon les conditions fonctionnelles, le nombre des jonctions communicantes est extrêmement variable. Ainsi le nombre des jonctions communicantes entre les **CML utérines** (myomètre) varie considérablement selon les circonstances physiologiques. Chez la femelle non-gestante, ou au cours de la gestation jusqu'au moment du travail, il y a un parallélisme entre d'une part la faible activité contractile des CML de l'utérus, la restriction spatiale de cette activité contractile et son caractère asynchrone dans les différentes parties du myomètre et d'autre part le fait que les jonctions communicantes et l'expression de la connexine 43 sont indétectables. En revanche, dès que le travail commence, les contractions des CML s'intensifient, se propagent sur de grandes distances et se synchronisent dans les différentes régions de l'utérus ; parallèlement, on observe une expression croissante de la connexine 43 et l'apparition de jonctions communicantes de plus en plus nombreuses. Ces événements sont sous la dépendance d'une régulation hormonale et sont déclenchés par l'accroissement en fin de grossesse des concentrations d'estrogènes, de progestérone et de prostaglandines.

9.5.3 Entre les jonctions communicantes, le sarcolemme des CML est divisé en 2 domaines distincts

La membrane plasmique des CML est revêtue d'une **MB** qui repose sur la MEC adjacente.

9.5.3.1 Un domaine correspond à des plaques d'adhérence

Ces plaques d'adhérence sont impliquées dans l'accrochage des filaments d'actine de la cellule aux molécules de la MEC. A leur niveau, se trouvent des intégrines et de nombreuses protéines cytoplasmiques.

9.5.3.2 L'autre domaine est appelé cavéolaire

Ce domaine correspond aux zones situées entre les précédentes et riches en invaginations vésiculaires ou **cavéoles**, dont une des principales protéines constitutives est la **cavéoline** ; c'est au niveau de ce domaine que l'immunofluorescence et l'immunoélectronique permettent de localiser le **complexe dystrophine-protéines associées**. Ce complexe présente des récepteurs à la laminine qui permettent l'adhérence de la cellule à la MEC. On note également la présence de très nombreux **récepteurs membranaires**, en particulier à **l'acétylcholine**, à **l'adrénaline-noradrénaline** (récepteurs adrénergiques alpha, béta-1 et surtout béta-2), à l'**ocytocine**, à la **vasopressine**, à l'**hista-**



mine, à l'**angiotensine II**, aux **prostaglandines**, etc., ainsi que des **canaux calcium** (les uns voltage-dépendants et les autres récepteurs-dépendants) et des **canaux potassium** (dont l'ouverture entraîne une hyperpolarisation et la relaxation de la CML, alors que leur fermeture déclenche une dépolarisation et donc la contraction de la CML).

9.5.4 Les CML sécrètent les molécules de leur MB et de la MEC environnante

Les molécules constitutives de la MB des CML et de la MEC adjacente sont synthétisées et sécrétées par les CML. Ainsi, les CML artérielles peuvent présenter, selon les conditions physiologiques et/ou pathologiques, un aspect différent : phénotype sécrétoire, dévolu à la synthèse des macromolécules de la MEC de la paroi artérielle, ou phénotype contractile où prédomine le matériel myofilamentaire contractile.

9.5.5 Les CML sont isolées ou groupées en tuniques ou en muscles individualisés

9.5.5.1 CML isolées

Les CML peuvent être isolées, dans la capsule ou le stroma de certains organes pleins (comme la prostate ou les corps caverneux), dans le tissu conjonctif sous-cutané (au niveau du scrotum ou du mamelon du sein) ou encore au centre des villosités intestinales.

9.5.5.2 Tuniques

Le plus souvent, les CML sont groupées en couches superposées pour former des tuniques qui constituent la musculature lisse des organes creux (vaisseaux sanguins et lymphatiques, tube digestif et canaux excréteurs des glandes digestives, arbre trachéo-bronchique, voies uro-génitales, utérus).

9.5.5.3 Petits muscles individualisés

Enfin, rarement, les CML se groupent pour former des petits muscles individualisés, comme les muscles arrecteurs des poils (dont la contraction entraîne la « chair de poule »), les muscles constricteur et dilatateur de l'iris (qui règlent le diamètre de la pupille), les muscles ciliaires (qui permettent l'accomodation dans la vision de près).



9.5.6 Il existe en effet de multiples variétés différentes de cellules musculaires lisses

9.5.6.1 Les CML viscérales

Elles correspondent dans l'ensemble au type de description pris ci-dessus. Il existe toutefois des différences considérables selon les localisations.

9.5.6.2 Les CML vasculaires

Entrant dans la constitution des parois vasculaires (artères, artérioles, veines et veinules), elles sont sensiblement différentes de celles des viscères. Les techniques immuno-histochimiques et histo-enzymologiques permettent de mettre en évidence des différences dans la nature des protéines cytosquelettiques et enzymatiques des CML viscérales et des CML vasculaires. Les **péricytes**, qui, dans certains capillaires, entourent les cellules endothéliales en étant logés dans un dédoublement de la MB, ont des caractères qui les rapprochent beaucoup des CML ; en particulier, ils sont immunoréactifs avec les anticorps anti-actine musculaire lisse et sont susceptibles de se contracter.

9.5.6.3 Les cellules myoépithéliales

Ce sont des CML de forme allongée ou étoilée qui se moulent sur les acinus de certaines glandes exocrines comme les glandes sudoripares, lacrymales, salivaires, mammaires, bronchiques. Leur contraction entraîne l'expulsion du produit de sécrétion hors des acinus glandulaires.

9.5.6.4 Les cellules myoépithélioïdes

Les cellules myoépithélioïdes sont des CML ayant subi une différenciation particulière les rapprochant de cellules épithéliales glandulaires : elles contiennent à la fois du matériel contractile myofilamentaire et des vésicules de sécrétion. Dans l'appareil juxta-glomérulaire du rein, les cellules myoépithélioïdes de la paroi artérielle sécrétent la rénine.

9.5.6.5 Les myofibroblastes

Présents dans de nombreux organes (comme par exemple dans le testicule, autour des tubes séminifères), les myofibroblastes ont - comme leur nom l'indique - une morphologie intermédiaire à celle des CML et des fibroblastes. Ils contiennent des filaments d'actine et de myosine, des filaments intermédiaires de vimentine et de desmine. Ils jouent un rôle important dans les processus de cicatrisation et de réparation tissulaires.



9.5.7 Les CML sont innervées par le système nerveux végétatif, et sont l'objet de régulations auto/paracrines

La contraction de la CML ne s'exerce pas sous le contrôle de la volonté. Elle peut être spontanée ou dépendre du système nerveux végétatif, d'une stimulation hormonale (à titre d'exemple, les hormones dites post-hypophysaires, la vasopressine et surtout l'ocytocine entraînent une contraction des CML) et/ou de modifications locales survenant à l'intérieur du muscle lisse lui-même et en particulier de l'étirement. Les molécules agissant par voie paracrine (en particulier celles synthétisées par les cellules endothéliales des vaisseaux) sont nombreuses, les unes à action vasoconstrictive, les autres à action vasodilatatrice. Les terminaisons nerveuses qui innervent les CML sont des terminaisons nerveuses libres ; il n'existe pas de synapse identifiable.

Le degré de contraction des CML de la paroi des vaisseaux est responsable du tonus musculaire lisse des petites artères et artérioles. La vasoconstriction due à leur contraction entraîne une réduction du calibre des vaisseaux et donc une augmentation des résistances périphériques au courant sanguin ce qui conduit à une élévation de la pression artérielle.

La bronchoconstriction due à la contraction des CML de la paroi des voies aériennes entraîne une réduction du calibre des petites bronches et joue un rôle de premier plan dans l'asthme. Le parasympathique, par la voie du nerf pneumogastrique, libère de l'acétylcholine qui, en se liant à ses récepteurs situés dans la membrane des CML, entraîne un effet bronchoconstricteur, dont l'antagoniste est l'atropine. A l'inverse, les fibres sympathiques post-ganglionnaires libèrent à leurs terminaisons de la noradrénaline qui en agissant sur les récepteurs béta-2 des CML entraîne une bronchodilatation.

Outre les **fibres nerveuses cholinergiques et noradrénergiques**, il existe également pour innerver les CML des fibres peptidergiques multiples et variées. Ces **fibres peptidergiques** sont particulièrement importantes dans le système nerveux entérique qui innerve les CML du tube digestif.

